Aus der Kinderklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.A. von Harnack

INTERSTITIELLE PNEUMONIEN IM KINDESALTER

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

RAINER HÜLSBRINK

1983

Aus der Kinderklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.A. von Harnack

INTERSTITIELLE PNEUMONIEN IM KINDESALTER

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Rainer Hülsbrink
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf: Prof. Dr. H.Th. Brüster
Referent : Prof. Dr. E.A. Stemmann
Korreferent : Prof. Dr. B. Grabensee

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0072

I N H A L T

1.	Einleitung	1
1.1	Begriffsbestimmung und Einteilung	1
1.2	Ätiologien interstitieller Lungenerkrankungen	2
1.3	Das interstitielle Bindegewebe - Definition und histologische Struktur	5
1.4	Anamnese und Befunderhebung bei interstitiellen Pneumonien	6
1.5	Röntgenbefunde der Lunge bei interstitiellen Pneumonien	7
1.6	Lungenfunktionsdiagnostik	9
1.7	Lungenbiopsien und ihre histologische Untersuchung	10
1.8	Laborchemische Untersuchungen und deren Bedeutung in der Diagnostik der interstitiellen Pneumonien	12
1.9	Therapie und Verlaufskontrolle bei interstitiellen Pneumonien	16
2.	Kasuistik	18
3.	Diskussion	54
4.	Zusammenfassung	76
Verzeichnis der Abkürzungen		78
Literaturverzeichnis		80
Danksagungen		
Lebenslauf		

1. Einleitung

Wesentlich häufiger als früher werden heute Lungenerkrankungen, die mit einer Fibrosierung einhergehen, diagnostiziert. Dies liegt wohl nicht nur an den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, insbesondere der Lungenfunktionsanalyse, sondern sicher auch in der Tatsache begründet, daß der Arzt, der einem Patienten mit Atemnot gegenübersteht, häufiger neben Asthma und Bronchitis auch die interstitielle Pneumonie und die Lungenfibrose in seine differentialdiagnostischen Überlegungen einbezieht. Die diffuse Fibrose ist der gemeinsame narbige Endzustand und das Resultat einer ganzen Reihe entzündlicher und toxischer Alterationen des Lungengewebes.

Dabei kann es nicht die Aufgabe des praktisch und klinisch tätigen Arztes sein, sich auf die Feststellung dieses irreparablen Vernarbungsstadiums zu beschränken. Vielmehr stellt sich die Forderung, noch therapierbare Krankheitsstadien zu erkennen und zu behandeln, sowie gegebenenfalls, bei Kenntnis der Ätiologie, d.h. der auslösenden Noxe, eine Prophylaxe zu betreiben. Schwierigkeiten, diese Forderung zu erfüllen, ergeben sich aus der großen Vielfalt der verschiedensten ätiologischen Prozesse, die dieses schwerwiegende Krankheitsbild hervorrufen können.

1.1 Begriffsbestimmung und Einteilung

Die Vielfalt synonymer und sich überschneidender Begriffe für Erkrankungen des Lungengewebes erschwert die Bestimmung und Einordnung der verschiedensten Krankheitsstadien und -ätiologien. Außerdem bestehen fließende Übergänge zwischen dem aktiven dynamischen Prozeß, der mit dem Begriff der "interstitiellen Pneumonie" zu bezeichnen ist und dem weitgehend statischen Zustand bei den "interstitiellen Lungenfibrosen". Synonym sind die beiden Begriffe nicht zu gebrauchen. Vielmehr beschreibt die interstitielle Pneumonie ein Krankheitsstadium, das unter gewissen Umständen in das unspezifische Narbenstadium der Fibrose übergehen kann.

SCADDING (30) führte 1964 den Begriff der Alveolitis ein, der eine entzündliche oder toxische Alteration der Alveolarwand

beschreibt, bei der im Gegensatz zur gewöhnlichen Pneumonie kein leukozytäres intraalveolares Exsudat auftritt, bei der es zu einer zellulären Infiltration der Alveolarwände mit Ödem und Verdickung kommt und bei der der Prozeß narbig abgeräumt wird, wobei das Kollagen entsprechend dem entzündlichen Stadium in der Alveolarwand oder im angrenzenden Interstitium eingebaut wird. Im folgenden werden die Ausdrücke "Alveolitis" und "interstitielle Pneumonie" synonym und nebeneinander gleichwertig eingesetzt.

Im Gegensatz zum allergischen Asthma bronchiale, bei dem es sich um eine IgE-vermittelte Reaktion handelt, haben wir es bei den interstitiellen Pneumonien mit Immunkomplexkrankheiten zu tun, die durch eine IgG- oder IgM-Antikörper vermittelte immunologische Reaktion vom verzögerten Typ gekennzeichnet sind. Diese Antikörper bilden zusammen mit dem Antigen unter Komplementbeteiligung einen Immunkomplex, welcher der Krankheitsgruppe ihren Namen gibt.

Das Antigen gelangt durch Inhalation von außen in die Lunge, wie bei der Gruppe der "exogen allergischen Alveolitiden" oder das Antigen entsteht im Organismus selbst, wie bei den "endogenen Alveolitiden" oder "Autoaggressionskrankheiten". Zu den Autoaggressionskrankheiten zählen auch die, die unter dem Terminus "Kollagenkrankheiten" zusammengefaßt werden. Der Ausdruck weist auf das morphologische Kriterium der Beteiligung des Bindegewebes hin. Als Kollagenosen im engeren Sinne werden der Lupus erythematodes disseminatus, die Panarteriitis nodosa, das Sjögren-Syndrom, die progressive Sklerodermie und die Dermatomyositis verstanden.

Hinzuweisen ist noch auf den von SCADDING und HINSON (31) 1967 eingeführten Zusatz "kryptogenetisch" für Formen der Alveolitis unbekannter Ätiologie gegenüber denen bekannter Ätiologie. CEGLA (1977) (3) schlug vor, die Bezeichnung "idiopathisch fibrosierende Alveolitis" zu verwenden, um hervorzuheben, daß die entscheidende Frage die nach der sich in gewissen Fällen entwikkelnden Fibrosierung ist.

1.2 Ätiologien interstitieller Lungenerkrankungen

Eine Übersicht über die verschiendensten ätiologischen Prozesse, die zu interstitiellen Lungenerkrankungen bzw. zu Fibrosen der Lunge führen können, gibt Tab.1, verändert nach CEGLA (3).

Tab.1 Ätiologische Differentialdiagnose interstitieller Lungenerkrankungen nach CEGLA (3).

I. Infektiös
   a) Bakterien
   b) Pilze
   c) Viren
   d) Mykoplasmen
   e) Rickettsien
   f) Parasiten

II. Lungenödem
   a) Linksherzinsuffizienz
   b) Urämie
   c) Rheumatisches Fieber

III. Inhalative Erkrankungen
   a) organische Stäube
   b) anorganische Stäube
   c) Gase und Dämpfe

IV. Neoplastisch
   a) primär neoplastisch
   b) metastatisch

V. Immunologisch
   a) Kollagenosen
   b) medikamentös induzierte interstitielle Pneumonien
   c) exogen allergische Alveolitis (s.auch III.a)

VI. Thrombembolisch
   a) Thrombose
   b) Fettembolie
   c) iatrogen

VII. Fehlbildung (angeboren)
   a) Phacomatosen
   b) Wabenlunge
   c) Mucoviszidose

VIII. Strahlenbedingt
   a) Röntgen
   b) Radioaktivität

IX. Unbekannte oder ungewisse Ätiologie
   a) Sarkoidose
   b) Histiocytose X
   c) idiopathisch fibrosierende Alveolitis
   d) Hyaline Membran Disease

Die Ursachen der durch Inhalation organischer Stäube hervorgerufenen Krankheiten mit exogen allergischer Alveolitis werden in Tab.2 gesondert dargestellt. Die Namen der Krankheitsbilder beziehen sich nicht alle auf den schädlichen Staub selbst, wie bei den anorganischen Pneumokoniosen, sondern teilweise auf das anorganische Material, gegenüber dem die erkrankten Personen exponiert sind und von welchem der Staub ausgeht, und teilweise auf die Art der Beschäftigung der exponierten Personen.

Tab.2 Alveolitiden, die durch organische Stäube hervorgerufen werden (Zusammenstellungen nach FORSCHBACH (8))

I. Thermophile Aktinomyzeten
   a) Farmerlunge
   b) Bagassose
   c) Pilzarbeiterlunge
   d) Befeuchterfieber
II. Bazillen
   a) Waschmittellunge
III. Pilze
   a) Ahornrindenschälerkrankheit
   b) Malzarbeiterlunge
   c) Paprikaspalterlunge
   d) Käsewäscherkrankheit
   e) Sequoiose
   f) Suberose
   g) Lycoperdonose
IV. Heterologe Eiweiße
   a) Hypophysenschnupferlunge
   b) Vogelhalterlunge

Nicht alle der in Tab.1 und 2 aufgeführten Erkrankungen spielen bei der Differentialdiagnose der interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter eine Rolle, insbesondere nicht die aus der Gruppe der exogen allergischen Alveolitiden, die während beruflicher Tätigkeiten ausgelöst werden.

Auch die Byssinose, die häufig im Zusammenhang mit den exogen allergischen Alveolitiden genannt wird, aber nicht diesen zuzurechnen ist, stellt keine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters dar. Sie wird hervorgerufen durch biologisch wirksame Substanzen der Baumwollpflanze, die eine Bronchialkonstriktion bewirken.

1.3 Das interstitielle Bindegewebe - Definition und histologische Struktur

Die Lunge erhält ihre Elastizität insbesondere durch ihre Bindegewebsfasern, nämlich die Kollagenfasern, die den Hauptanteil bilden, die elastischen Fasern und die Retikulinfasern. Ihre Anordnung und Verflechtung ist so gestaltet, daß Bewegungen der Thoraxwand bis zu den kleinsten Strukturen der Lunge fortgeleitet werden. Dieses Lungengerüst läßt sich unterteilen in einen perivaskulären interstitiellen Raum an intralobulären Septen, an den Pulmonalvenen und an den bronchovasculären Strukturen und einen parenchymatösen (acinären) interstitiellen Raum zwischen kapillärer Basalmembran und dem Alveolarepithel.

Die bei den interstitiellen Pneumonien auftretenden Veränderungen betreffen den interstitiellen Raum und bewirken je nach Art der Veränderung (Ödem, Entzündung oder Fibrose) eine entsprechende klinische Symptomatik. Das interstitielle Bindegewebe dient als Grundgerüst und Füllgewebe für die eigentlichen Organzellen. Bündel kollagener Fasern durchziehen dieses Parenchym; dazwischen liegen elastische Fasern und Retikulinfasern.

Die physikalische Eigenschaft der Kollagenfasern besteht in ihrem großen Elastizitätsmodul, d.h. ihre Zugbeanspruchbarkeit ist hoch. Ihre Synthese beginnt im Fibroblasten mit der Stufe des Tropokollagens (Polypeptidkette), das an der Oberfläche der Zellen über die 2. Stufe der Protofibrillen zu Mikrofibrillen kondensiert. Durch Kristallisation entstehen nach Einwirkung von Zugkräften die Fibrillen und die ca 1 μ dicken Fasern. Die elastischen Fasern haben im Gegensatz zu den Kollagenfasern einen geringen Elastizitätsmodul, besitzen somit hohe Zugelastizität und halten eine große Dehnungsbeanspruchung aus. Ihre Elastizität nimmt mit dem Alter ab. Die Retikulinfasern spielen im interstitiellen Bindegewebe eine untergeordnete Rolle. Sie zeigen einen ähnlichen Aufbau wie die kollagenen Fasern. Ihre physikalischen Eigenschaften sind ihre Zugelastizität und ihre reversible Dehnbarkeit.

Der Zusammenhang der Fasersysteme wird durch die Grund- oder Kittsubstanz erreicht, die wie die Kollagenfasern durch die Fibroblasten produziert wird. Die Grundsubstanz, deren größter Teil aus Proteoglykanen und Glykoproteinen besteht, hat entscheidenden Einfluß auf die Kollagenfaserbildung, auf Dicke und

Anzahl der Fasern und auf die Ausscheidung des Kollagens. Änderungen der normalen Zusammensetzung der Grundsubstanz führen zu erheblichen Störungen im Kollagenstoffwechsel.

1.4 Anamnese und Befunderhebung bei interstitiellen Pneumonien

Das Leitsymptom der interstitiellen Pneumonie ist die konstante, nicht anfallsartige Atemnot, die zu Beginn der Erkrankung nur unter großen Belastungen auftritt, sich aber mit dem Fortschreiten weiter verstärkt und sich schließlich schon in Ruhe bemerkbar macht.

Als Anpassungsphänomen kommt es zu einer Tachypnoe. Außerdem kann sich das door-stop-Phänomen zeigen, das als ein Gefühl einer plötzlichen Inspirationshemmung beschrieben wird. Dyspnoe, Tachypnoe und door-stop-Phänomen sind Ausdruck der verminderten Lungendehnbarkeit.

Als ein zweites wichtiges Symptom ist der trochene Reizhusten ohne Auswurf zu nennen, der oft als quälend bezeichnet wird und bei längerer Dauer durchaus charakteristisch für die interstitiellen Pneumonien ist. Häufig liegt die Fehldeutung "Bronchitis" nahe.

Bei vielen Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu häufiger Müdigkeit und zu Appetit- und Gewichtsverlust. Weitere subjektive Beschwerden werden seltener geklagt. Dazu gehören Schmerzen im Thoraxbereich und, sehr selten, kurzdauernde fieberhafte Zustände.

Beim Erfragen der Symptome ist immer gleichzeitig die Frage nach der Progredienz zu stellen. Die Beantwortung dieser Frage gibt Aufschluß über die Akuität des Krankheitsbildes und kann gleichzeitig wichtige differentialdiagnostische Hinweise geben. So läßt eine schnelle Progredienz in der Entwicklung der Symptome (Wochen) eine akuten Prozeß vermuten, wie z.B. bei einer exogenen allergischen Alveolitis, während ein Fortschreiten der Symptome über Monate oder Jahre eher Hinweise für einen sich langsam entwickelnden Krankheitsprozeß liefert, wie z.B. eine idiopathische interstitielle Lungenfibrose.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Erheben der Berufsanamnese, die häufig schon den entscheidenden Hinweis auf das Vorliegen einer interstitiellen Pneumonie gibt. Beispiele hierfür sind die Farmerlunge oder die Pilzarbeiterlunge. Beachtung verdienen

auch außerberufliche Tätigkeiten und Hobbies (Stichwort hier: Vogelhalterlunge) und die Wohnverhältnisse (Befeuchterfieber durch Klimaanlagen).

Ebenso wie die anamnestischen Angaben des Patienten gilt für die objektiv erhebbaren Befunde eine starke Abhängigkeit von der Akuität des Krankheitsprozesses und vom Krankheitsstadium. Als Folgen der Ventilationsstörung und der arteriellen Hypoxämie dominieren als klinische Befunde eine mehr oder weniger stark ausgeprägte zentrale Zyanose, eine Tachypnoe und eine Tachykardie. Recht häufig beherrschen, besonders bei langsam progredienten Verläufen, Trommelschlegelfinger das klinische Bild. Weiterhin werden Fieberzustände vor allem bei Patienten mit akutem Verlauf beobachtet.

Im Terminalstadium des Leidens kommt es zu einer deutlichen Kachexie, zu respiratorischer Insuffizienz und infolge der Hypoxämie und der Strombahneinengung zu einem Cor pulmonale mit den bekannten Stauungszeichen.

Bei der Auskultation der Lunge sind neben einem reinen Atemgeräusch häufig feinblasige ohrnahe, aber nicht klingende Rasselgeräusche zu hören, die auch als "Sklerosiphonie" bezeichnet werden. Dieses Knisterrasseln ist vorzugsweise beiderseits basal zu vernehmen und ist in seiner charakteristischen Art geradezu pathognomisch für interstitielle fibrosierende Prozesse der Lunge.

1.5 Röntgenbefunde der Lunge bei interstitiellen Pneumonien

Die Endzustände der interstitiellen Pneumonien, die Fibrosen, sind im Röntgenbild wegen ihrer groberen Strukturen deutlich leichter zu diagnostizieren als die meist nur angedeuteten und diskreten Veränderungen in den noch aktiven Stadien. Nicht nur aus diesem Grund kann die Beurteilung der Bilder niemals ohne das Einbeziehen des klinischen Bildes, der Anamnese und anderer diagnostischer Daten erfolgen.

Das Hauptcharakteristikum der Röntgenveränderungen der Lunge bei interstitiellen Erkrankungen ist die Inhomogenität, die dadurch bedingt ist, daß die Alveolen, die durchaus durch Vernarbung in ihrem Volumen abnehmen können, lufthaltig bleiben. Hierdurch lassen sich interstitielle Erkrankungen von Erkrankungen

mit Exsudation in die Alveolarräume, wie es zum Beispiel bei der herkömmlichen Pneumonie der Fall ist, unterscheiden. So eindrucksvoll auch die röntgenologischen Veränderungen sein können, kommen doch immer wieder Fälle vor, bei denen trotz deutlicher klinischer und funktionsanalytischer Hinweise auf eine interstitielle Pneumonie das Röntgenbild keinerlei Anhalt für ein interstitielles Geschehen liefert.

Die Möglichkeit, allein aus dem Befund des Röntgenbildes Rückschlüsse auf die auslösende Ursache der Veränderungen zu ziehen, ist natürlich nur in beschränktem Umfang möglich.

So lassen sich allgemein vier verschiedene röntgenologische Grundmuster bei interstitiellen Lungenerkrankungen beobachten:

1. Milchglasartige Trübung

Die milchglasartige Trübung deutet auf eine Dichtezunahme des interstitiellen Gewebes hin. Sie findet sich im Initialstadium der meisten interstitiellen Lungenveränderungen, besonders aber bei den idiopathisch fibrosierenden Alveolitiden.

2. Noduläre Zeichnungsvermehrung

Noduläre Verdichtungen kommen fast ausschließlich bei interstitiellen Erkrankungen vor. Sie sind von einem lufthaltigen Saum umgeben. Beispiele hierfür sind die tuberkulösen Granulome bei Miliar-Tuberkulose, die Sarkoidose oder die hämatogenen Metastasen bei Malignomen. Auch die Allergischen Alveolitiden zeigen eine solche Reaktionsform im Röntgenbild.

3. Retikuläre Zeichnungsvermehrung

Die retikuläre Zeichnungsvermehrung kommt durch lineare Verdichtungen zustande, die sich um die lufthaltigen Räume herum entwickeln. Diese Verdichtungen können grob-, mittel- und feinmaschig ausfallen, je nach Menge und Anordnung des umgebildeten Bindegewebes. Als Beispiel sei hier die diffuse idiopathische interstitielle Lungenfibrose (Wabenlunge) genannt.

4. Retikulo-noduläre Verschattungen

Hierbei handelt es sich um eine Kombination von linearer retikulärer Zeichnungsvermehrung und nodulären Verdichtungen, wie sie bei verschiedenen Krankheitsbildern, insbesondere auch bei fibrosierenden Alveolitiden vorkommt.

1.6 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Prüfung der Lungenfunktion ist ein unerläßliches Hilfsmittel zur Diagnose einer interstitiellen Pneumonie. Sie dient gleichzeitig der Stadienerkennung der Krankheit und des Therapieerfolges. Hierzu kann niemals allein das Röntgenbild der Lunge herangezogen werden, da häufig erhebliche Unterschiede zwischen den funktionsanalytischen und röntgenologischen Befunden bestehen. Funktionelle Veränderungen können bei einer fibrotischen Erkrankung vor den röntgenologischen auftreten, so daß die Lungenfunktionsdiagnostik ein Instrument zur Frühdiagnose darstellt.

Der pathologische Umbau im interstitiellen Bindegewebe führt erstens zu einer Einschränkung der Lungendehnbarkeit, also zum funktionellen Bild einer restriktiven Ventilationsstörung; weiterhin zu einer Verdickung der Alveolarmembranen und damit zur Behinderung des Gasaustausches zwischen Alveolen und Kapillaren. Als Folge dieser Veränderungen kommt es auch zu einer Verminderung des alveolären Kapillarnetzes, d.h. zu einer Perfusionsstörung.

Die interstitiellen Lungengerüsterkrankungen bewirken also sowohl Störungen der Atemmechanik und des Gasaustausches als auch Störungen der Hämodynamik.

Es existieren eine ganze Reihe von Parametern, die einen Hinweis auf das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung geben können.

Durch den Verlust funktionierenden Lungenparenchyms kommt es zu einer Verringerung der statischen und dynamischen Lungenvolumina, von denen die Vitalkapazität die größte prozentuale Abnahme aufweist. Die relative Erniedrigung der Totalkapazität ist geringer als die der Vitalkapazität, da das Residualvolumen meist im Bereich der Norm bleibt. Die relative exspiratorische Sekundenkapazität zeigt keine Abweichung von der Norm, da ihr absoluter Wert proportional der Vitalkapazität abnimmt. Auch ist eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes nicht zu erwarten. Zum Nachweis der verminderten Lungendehnbarkeit bei fibrosierenden Lungenerkrankungen ist die Bestimmung des Wertes der statischen Compliance geeignet, der im Erkrankungsfall eine deutliche Erniedrigung zeigt. Die Diffusionskapazität ist ebenfalls vermindert.

Bei der Untersuchung der Blutgaswerte zeigt sich je nach Krankheitsstadium eine entsprechende Sauerstoffuntersättigung des arteriellen Blutes. Eine Abnahme der Sauerstoffaufnahme wird einerseits durch die Veränderungen an der Alveolarmembran selbst, andererseits aber auch durch eine Abnahme des alveolären Kapillarnetzes hervorgerufen. Eine Kohlendioxydübersättigung ergibt sich nicht, da es als Kompensationsvorgang zu einer in Ruhe mäßigen, bei Belastung aber sehr deutlichen Hyperventilation kommt, und damit ein Abatmen des Kohlendioxydes bewirkt wird.

1.7 Lungenbiopsien und ihre histologische Untersuchung

Der wichtigste Schritt in Richtung der Diagnosesicherung und der eventuellen Klärung der Ätiologie bei Alveolitiden ist die histologische Aufarbeitung und Untersuchung von Lungengewebe.

Dabei ist die Indikationsstellung zur Materialgewinnung durch bioptische Methoden von der Zumutbarkeit an den einzelnen Kranken und von den Risiken der Verfahren abhängig zu machen. Prinzipiell bieten sich mehrere Möglichkeiten zur Gewinnung von Lungengewebe an, die in ihrer Ergiebigkeit und Auswertbarkeit sowie ihrer Komplikationsrate aber deutliche Unterschiede aufweisen.

a) Die per- oder transbronchiale Lungenbiopsie läßt nur die Entnahme einer kleinen Gewebeprobe zu, die zudem häufig gequetscht ist, was ihre Bewertung schwierig werden läßt.

b) Bei der perthorakalen Nadelbiopsie ist die histologische Beurteilbarkeit ebenfalls häufig eingeschränkt.

c) Die Sichtkontrolle ist der Vorteil der thorakoskopischen Zangenbiopsie.

d) Das operative Verfahren der Thorakotomie besitzt eine große Ergiebigkeit und scheint damit den vorgenannten Verfahren überlegen.

Durch die histologische Untersuchung lassen sich zwei Typen der interstitiellen Pneumonien unterscheiden, nämlich die granulomatösen und die fibrosierenden interstitiellen Pneumonien. Endzustand aller Alveolitiden stellt die diffuse Fibrose dar.

Die granulomatösen interstitiellen Pneumonien sind gekennzeichnet durch das Auftreten epitheloider Granulome, die keine Tendenz zur Nekrose zeigen. Sie werden vor allem durch bei der Inhalation organischer Stäube in die Alveolen und Bronchioli terminales eindringende Partikel und deren präcipitinbedingte

allergische Immunkomplexreaktionen vom Typ III hervorgerufen. Die granulomatösen interstitiellen Pneumonien werden deshalb auch exogen allergische Alveolitiden genannt.

Die Ätiologie der fibrosierenden interstitiellen Pneumonien ist unbekannt; daher werden sie mit dem Zusatz "kryptogen" oder "idiopathisch" belegt. Diese kryptogenen fibrosierenden Alveolitiden haben nach SCADDING (29) eine weitere Unterteilung zu erfahren, nämlich in eine desquamative und eine murale Form. Dabei entspricht die desquamative Form der desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP) in der Klassifikation von LIEBOW (17). Die murale Form nach SCADDING (30) stimmt mit der klassischen interstitiellen Pneumonie (UIP) und der lymphoiden interstitiellen Pneumonie (LIP) nach LIEBOW (17) überein. LIEBOW unterscheidet fünf verschiedene interstitielle Pneumonien:

1. Die klassische interstitielle Pneumonie (UIP)

Sie ist charakterisiert durch ihr intraalveoläres eiweißreiches Exsudat und besonders durch ihre Veränderung der Alveolarsepten durch Anschwellung und Infiltration.

2. Die bronchiolitische interstitielle Pneumonie (BIP)

Zusätzlich zu den Symptomen der klassischen interstitiellen Pneumonie treten bei ihr Exsudatmassen in den Bronchiolen auf. Durch Organisation des Exsudats kommt es zum Bronchiallumenverschluß und zum Bild der Bronchiolitis obliterans. Bei der BIP versterben die Patienten kurze Zeit nach Symptombeginn.

3. Die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)

Hier füllen zelluläre Elemente das Alveolarlumen aus, zum Teil Alveolarmakrophagen, zum Teil Pneumozyten II.

4. Die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)

Es tritt eine enorme lymphozytäre Infiltration des interstitiellen Bindegewebes der Lunge auf. Zusätzlich kommt es zu fokalen interstitiellen hyalinen Membranen, die die Alveolarsepten bedecken.

5. Die interstitielle Riesenzellpneumonie (GIP)

Neben den Veränderungen der LIP treten bizarre Riesenzellen in den Alveolen auf, die eine hohe Phagozytoseaktivität (Leukozyten und Pneumozyten) besitzen.

In Tabelle 3 werden die histologischen Kriterien der exogen allergischen Alveolitis und der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis gegenübergestellt.

Tab.3: Histologische Kriterien der exogen allergischen Alveolitis und der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis (nach HAIN u. Mitarbeitern (10)).

	exogen allerg. Alveolitis	idiopathisch fibrosierende Alveolitis	
		murale Form	desquamative Form
Alveolarwandfibrose	früh: fehlt noch spät: gering	sehr stark	anfangs gering
Alveolares Exsudat	spärlich	spärlich	intensive Histiozyten u. Alveolarzelldesquamation
Granulome	ausgeprägt	---	---
Lymphfollikel	gering	gering	häufig
Sonstiges	Riesenzellen mit Einschlüssen	---	---

1.8 Laborchemische Untersuchungen und deren Bedeutung in der Diagnostik der interstitiellen Pneumonien

Bei der Beurteilung und Bewertung labordiagnostischer Verfahren ist grundsätzlich zwischen Verfahren zur Diagnostik der exogen allergischen Form und solchen zur Diagnostik der idiopathischen Form der interstitiellen Pneumonien zu unterscheiden.

So lassen sich bei Patienten, die an exogen allergischer Alveolitis erkrankt sind, im Serum mit Hilfe der Agardoppeldiffusionstechnik nach OUCHTERLONY (27) präzipitierende spezifische Antikörper nachweisen. Voraussetzung ist dabei, daß der Organismus sich mit dem Antigen auseinandergesetzt hat. Nicht in allen Fällen kommt es zur Manifestation der Erkrankung. Die entsprechende klinische Symptomatik zusammen mit dem Antikörpernachweis läßt jedoch die Diagnose einer exogen allergischen Alveolitis sehr wahrscheinlich werden. Falsche negative Resultate können sich dadurch ergeben, daß ein bis zwei Jahre nach der Exposition mit dem entsprechenden Antigen die Antikörper eventuell nicht mehr nachgewiesen werden können, so daß im Endstadium der Erkrankung eine sichere Aussage zur Ätiologie nicht immer zu machen ist.

Eine weitere Methode stellt der Nachweis der Antikörper mit Hilfe der Immunfluoreszenz dar.

Der immunpathogenetische Mechanismus der exogen allergischen Alveolitis gehört zum Typ III der Einteilung von COOMBS und GELL (5) der Überempfindlichkeitsreaktionen des humoralen Immunsystems im Sinne einer Arthus-Reaktion, wobei es zur Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen (Immunkomplexen) kommt, die bei Antigenüberschuß löslich sind und unter Komplementaktivierung und -bindung sowie unter Freisetzung lysosomaler Enzyme aus Granulozyten eine Schädigung der Alveolen, der terminalen Bronchien und des interalveolären Lungengewebes bewirken. Die oben geschilderten Vorgänge sind die typische Antwort eines Nicht-Atopikers auf ein inhaliertes Antigen.

Kommt es nicht zum Komplementverbrauch, was bei einem Gleichgewicht zwischen Antigen- und Antikörpermolekülen der Fall ist, so fällt der Immunkomplex im Gewebe aus. Es entsteht das Bild eines Fremdkörpergranuloms, was als Typ IV - Reaktion bezeichnet und auch als zum Pathomechanismus der exogen allergischen Alveolitis gehörig gerechnet werden muß. In der Regel überwiegt allerdings die Typ III - Reaktion.

Erwähnenswert ist, daß wie NOLTE (26) betont, beim Atopiker sogar zwei Reaktionstypen nebeneinander vorkommen, nämlich zunächst eine durch IgE-Antikörper (Reagine) vermittelte asthmatische Sofortreaktion (Typ I nach COOMBS und GELL (5)) und einige Stunden später die oben erwähnte durch IgG- und IgM-Antikörper (Präzipitine) vermittelte verzögerte Reaktion vom Typ III nach COOMBS und GELL (5).

Als charakteristische Befunde der exogen allergischen Alveolitiden sind außerdem eine Hypergammaglobulinämie, insbesondere eine Erhöhung des IgG und eine Beschleunigung der BSG zu erwarten.

Bei der idiopathischen Form der interstitiellen Pneumonien, die ja zu den Autoimmunkrankheiten gerechnet wird, können biochemische Untersuchungen nicht den Beweis der richtigen Diagnose bringen und dienen hauptsächlich differentialdiagnostischen Überlegungen. Bei den Autoimmunkrankheiten der Lunge gelangen irgendwo im Körper entstandene Autoimmunkomplexe mit dem zirkulierenden Blut in die Lunge. Dort präzipitieren sie in der Basalmembran der Lungenkapillaren oder in der Wand der Lungenarteriolen

und führen zu einer nekrotisierenden Vaskulitis. Erst im weiteren Verlauf ist das Lungengewebe mitbetroffen. So haben antinukleäre Faktoren (Antikörper gegen DNS und native Doppelstrang-DNS) ihre Bedeutung bei der Differentialdiagnose der Kollagenosen. Antikörper gegen freie DNS sind so pathognomisch für den systemischen Lupus erythematodes, daß hochtitrige Antikörper den Verdacht auf diese Erkrankung dringlich machen. Antinukleäre Faktoren werden mit Hilfe der Immunfluoreszenzmethode dargestellt.

Eine geringere diagnostische Wertigkeit bezüglich der diffusen interstitiellen Pneumonien hat der Nachweis von Rheumafaktoren (Antikörper gegen IgG), da diese auch bei verschiedenen anderen Lungenerkrankungen auftreten und auch in einem gewissen Prozentsatz bei der exogen allergischen Alveolitis gefunden werden können.

Das Auftreten antimitochondrialer Antikörper ist ein sicherer Hinweis auf das Vorliegen eines medikamentös induzierten Lupus erythematodes, bei dem antinukleäre Antikörper nicht auftreten.

Antikörper gegen glatte und quergestreifte Muskulatur kommen bei an interstitiellen Pneumonien Erkrankten nicht wesentlich häufiger vor als bei Gesunden.

Bei bestimmten Formen von interstitiellen Pneumonien mit Fibrosierung können Autoantikörper, die sich gegen kollagenes Gewebe, hier der Lunge, richten, gefunden werden. Ihr Nachweis gelingt im Antiglobulinkonsumptionstest.

Von den allgemeinen labordiagnostischen Verfahren können zusätzliche pathognomische Befunde erwartet werden. So geben die erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die Leukocytose und Linksverschiebung im Blutbild und die α_2-Globulinerhöhung in der Elektrophorese nur den Hinweis auf eine akute Entzündung Eine γ-Globulinerhöhung deutet auf eine chronische Entzündung hin. Die immunelektrophoretische Auftrennung der Serumeiweiße, insbesondere der γ-Globuline, kann zum Ausschluß differentialdiagnostisch in Erwägung gezogener Krankheitsbilder beitragen. In Tabelle 4 sind die allgemeinen labordiagnostischen Verfahren bei Alveolitiden und Lungenfibrosen zusammengestellt.

Tab.4: Allgemeine labordiagnostische Verfahren bei Alveolitiden und Fibrosen (nach H.MORR und P.WICHERT (25)).

	Exogene allergische Alveolitis		Fibrosierende Alveolitis auch als Begleiterkrankung	
	akutes Stadium	chronisches Stadium	aktiv entzündl. Stadium	fibrotisches Stadium
Blutsenkungsgeschwindigkeit	hoch	normal bis mässig erhöht	normal bis hoch	normal
Blutbild	Leukocytose Linksverschiebung	normal	normal	normal
Sputum	uncharakteristisch		uncharakteristisch	
Elektrophorese	α_2-Globulin Vermehrung	normal oder γ-Globulin Vermehrung	normal in 40% der Fälle γ-Globulin Vermehrung	
Immunelektrophorese	Vermehrung von IgA, IgG oder IgM		in 60% der Fälle Vermehrung von IgG, IgA oder IgM	

1.9 Therapie und Verlaufskontrolle bei interstitiellen Pneumonien

Das Endstadium der interstitiellen Pneumonien, die Lungenfibrose, ist therapeutisch kaum noch zu beeinflussen. Deshalb erscheint es besonders wichtig, zu einem frühen Zeitpunkt des Krankheitsgeschehens therapeutisch einzugreifen.

Eine kausale Therapie ist nur bei den Patienten möglich, deren interstitielle Pneumonie exogen durch ein bestimmtes Antigen ausgelöst wurde. Hier kann die Herausnahme des Patienten aus dem schädigenden Milieu ein Fortschreiten des Krankheitsprozesses verhindern und eine völlige Abheilung ermöglichen. In allen anderen Fällen, in denen der ätiologische Faktor nicht bekannt ist, bleibt nur der Versuch, die Krankheit mit symptomatischer Therapie anzugehen.

Die wichtigste Rolle spielen dabei die Kortikosteroide, deren hauptsächliche Wirkung unspezifisch antiphlogistisch ist, indem sie durch Stabilisierung zytoplasmatischer Membranen in Leukozyten, Mastzellen und Endothelzellen eine Freisetzung lysosomaler Enzyme verhindern. Ihre antiproliferative und mesenchymsuppressive Wirkung verursacht eine Hemmung von Granulationsprozessen und Fibrosierungsvorgängen.

Zum Einsatz kommt auch der Purinantagonist Azathioprin, der eine unspezifische Hemmung der Kollagensynthese bewirkt. Sein Wirkungsmechanismus beruht auf einer Störung der Nukleotid- und Proteinsynthese durch antagonistische Hemmung des Einbaus von Hypoxanthin und Guanin in die Nukleotide. Zu diesen antiproliferativen Effekten gesellt sich eine antiexsudative Wirkung. Kortikosteroide und Azathioprin können kombiniert verabreicht werden und haben dabei einen synergistischen Effekt. In Kombination ist somit eine günstigere Wirkung zu erzielen als es bei Monotherapie mit dem einzelnen Medikament in vertretbarer Dosierung möglich ist.

Auf einem ganz anderen Prinzip beruht die Wirkung des D-Penicillamins, das am Kollagen selbst angreift und als Chelatbildner die Quervernetzung des Tropokollagens kompetitiv hemmt. Hierbei blockiert das D-Penicillamin die Aldehydgruppen, die der Bindung zwischen Nachbarmolekülen dienen. Diese Therapie ist aber häufig mit sehr schweren Nebenwirkungen verbunden, die den Erfolg der Therapie beeinträchtigen können und eventuell sogar

zum Therapieabbruch zwingen. Die Kombination mit Kortikosteroiden ist auch hier üblich.

Von besonderer Wichtigkeit in der Beurteilung des Therapieerfolges ist selbstverständlich das subjektive Wohlbefinden des Patienten und die Verbesserung der klinischen Symptomatik. In der Verlaufskontrolle haben bioptische Verfahren noch keinen festen Platz, da sie mit einem zu hohen Aufwand und Risiko verbunden sind.

Das Röntgenbild der Lunge kann keine sichere Aussage darüber liefern, ob der Krankheitsprozeß gestoppt oder zum Ausheilen gebracht werden konnte. Häufig zeigt das Röntgenbild trotz Verbesserung der klinischen Symptomatik keine Veränderung.

Eine gute Möglichkeit der Therapiebeurteilung bietet die Blutgasanalyse und die Messung der Lungenvolumina. Insbesondere die Größe der Vitalkapazität ist einfach, schnell und ohne Belastung für den Patienten zu messen, und daher ist die Messung beliebig wiederholbar. Dieser Parameter bietet somit die besten Voraussetzungen zur Objektivierung des Therapieerfolges.

2. Kasuistik

Fall 1: P.G., weibl., 9 Jahre

Anamnese

Bei der Patientin traten erstmals im Alter von 7 Jahren und 2 Monaten über Nacht Schmerzen verbunden mit einer deutlichen Bewegungseinschränkung im Bereich beider Handgelenke auf. Am Folgetag konnte die Mutter auch eine Schwellung ohne Rötung oder Überwärmung der Handgelenke beobachten.

Ein von hausärztlicher Seite daraufhin durchgeführter Rheumatest sei positiv ausgefallen, woraufhin für 4 Wochen eine Therapie mit Penicillin und Aspirin durhgeführt wurde. Die Symptome bildeten sich danach vollständig zurück.

Rezidive der Gelenkerkrankung traten 8 und 13 Monate später auf. Da sich unter Penicillintherapie keine Besserung der Beschwerden einstellte, wurde die Patientin zur stationären Behandlung in die Kinderklinik Düsseldorf aufgenommen.

Nach den klinischen, laborchemischen und röntgenologischen Befunden mußte das Krankheitsbild des Mädchens als rheumatoide Arthritis angesehen werden.

Aufnahmebefund

Das Mädchen wirkte bei der Aufnahme durch sein fahles, blasses Kolorit, die halonierten Augen und ein leichtes Gesichtsödem deutlich krank.

Der physikalische Befund der Lunge war unauffällig, die Herztöne rein und regelmäßig. Es fand sich eine leichte Trichterbrust. Es bestand eine teigige Schwellung beider Handgelenke (links mehr als rechts) ohne Anhalt für einen Erguß mit geringgradiger Überwärmung. Die Beweglichkeit der Handgelenke betrug in allen Richtungen weniger als 5 Grad. Ein ähnlicher Befund zeigte sich am rechten Ellbogengelenk.

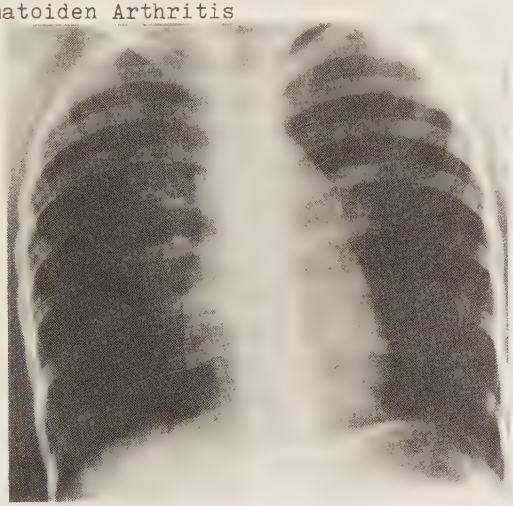
Diagnostik, Therapie und Verlauf

Röntgenbefund: In der Röntgenaufnahme des Thorax waren diffuse fibrotische Veränderungen in beiden Lungen und in den Oberlappen - rechts mehr als links - zum Teil fleckige, zum Teil streifig-

wabige Verdichtungen auffällig (s. Abb.1).

Bei den beschriebenen röntgenologischen Veränderungen konnte es sich einerseits um einen fibrotischen Restzustand nach mehreren abgelaufenen Pneumonien im Alter von 2 Jahren handeln, zum anderen konnte auch eine progressive Lungenfibrose im Rahmen der Grundkrankheit nicht ausgeschlossen werden.

Abb.1 Röntgenaufnahme der Lunge eines 9-jährigen Mädchens mit einer interstitiellen Pneumonie auf dem Boden einer rheumatoiden Arthritis



Es finden sich diffuse fibrotische Veränderungen in beiden Lungen sowie zum Teil fleckige, zum Teil streifig-wabige Verdichtungen in den Oberlappen.

Daraufhin wurde das Kind in der Pneumologisch-Allergologischen Ambulanz zur Lungenfunktionsdiagnostik vorgestellt.

Lungenfunktion: Die Vitalkapazität lag bei 1150 ml (Sollwert: 1770-2100 ml), die 1-Sekundenkapazität bei 1100 ml/s, die Resistance bei 5,2 cm/H_2O/l/s (Normbereich). Es wurde die Diagnose einer restriktiven Ventilationsstörung gestellt. Zur ätiologischen Klärung der lungenfunktionsanalytischen und röntgenologischen Befunde wurde eine rechtsseitige Thorakotomie mit offener Lungenbiopsie durchgeführt.

Histologie: Die histologische Untersuchung der gewonnenen Gewebsstücke ergab folgendes Bild: Die Alveolen waren herdförmig mäßig stark bis deutlich verbreitert und schlossen zum Teil sehr

dichte Infiltrate mit Lymphozyten und Plasmazellen ein. Dazwischen lagen vereinzelte Granulozyten. Die Alveolarsepten waren zum Teil auf das vier- bis sechsfache verdickt. Sie enthielten nur ganz gering vermehrte kollagene Fasern. Vereinzelt fanden sich im Interstitium Lymphhäufchen mit Ansätzen zur Keimzentrumsbildung. In den Alveolarlichtungen lagen öfter abgelöste Pneumozyten. Selten waren auch mehrkernige Riesenzellen im Interstitium oder in Alveolarlichtungen gelegen. Besonders dichte Ansammlungen von Lymphozyten lagen um die Bronchiolen herum. An einer Stelle im Interstitium fand sich eine derart massive Ansammlung von Lymphozyten, daß bereits ein kleiner intrapulmonaler Lymphknoten vorlag.

Zusammenfassung des Befundes:
Es bestand eine deutliche herdförmig betonte, chronische interstitielle Pneumonie, sowie eine ausgesprochene lymphoplastische Hyperplasie. Diese Veränderungen konnten sich im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis entwickeln. Rheumatische Knötchenbildungen oder Veränderungen an den Lungengefäßen stellten sich nicht dar.

Laborbefunde: Die Serumuntersuchung auf Typ III-Allergien der Lunge ergab im Ouchterlony-Test keinen Nachweis von Präzipitinen gegen verschiedene Aspergillusarten, Candida albicans, M. faeni, Taubenkot und -eiweiß, Hühnerkot, Wellensittichkot, -federn und -serum sowie Kanarienvogelfedern und -kot. Im Immunfluoreszenztest war der Titer für Aspergillus fumigatus mit 1:160 leicht erhöht. Es fand sich eine BSG-Erhöhung von 21/55 n.W. Die elektrophoretische Differenzierung der Eiweißfraktionen war bis auf eine mit 11 rel. Prozent leichte α_2-Globulinerhöhung unauffällig. Das Gesamt-IgE hatte einen Wert von unter 5 E/ml (=normal). Der Waaler-Rose-Test war mit 1000 IE/ml und der Latex-Test mit 800 IE/ml stark erhöht. Der AST lag unter einem Wert von 200. Antinukleäre Faktoren waren schwach positiv, Antikörper gegen Doppelstrang-DNS mit 31 U/ml oberhalb der Norm.

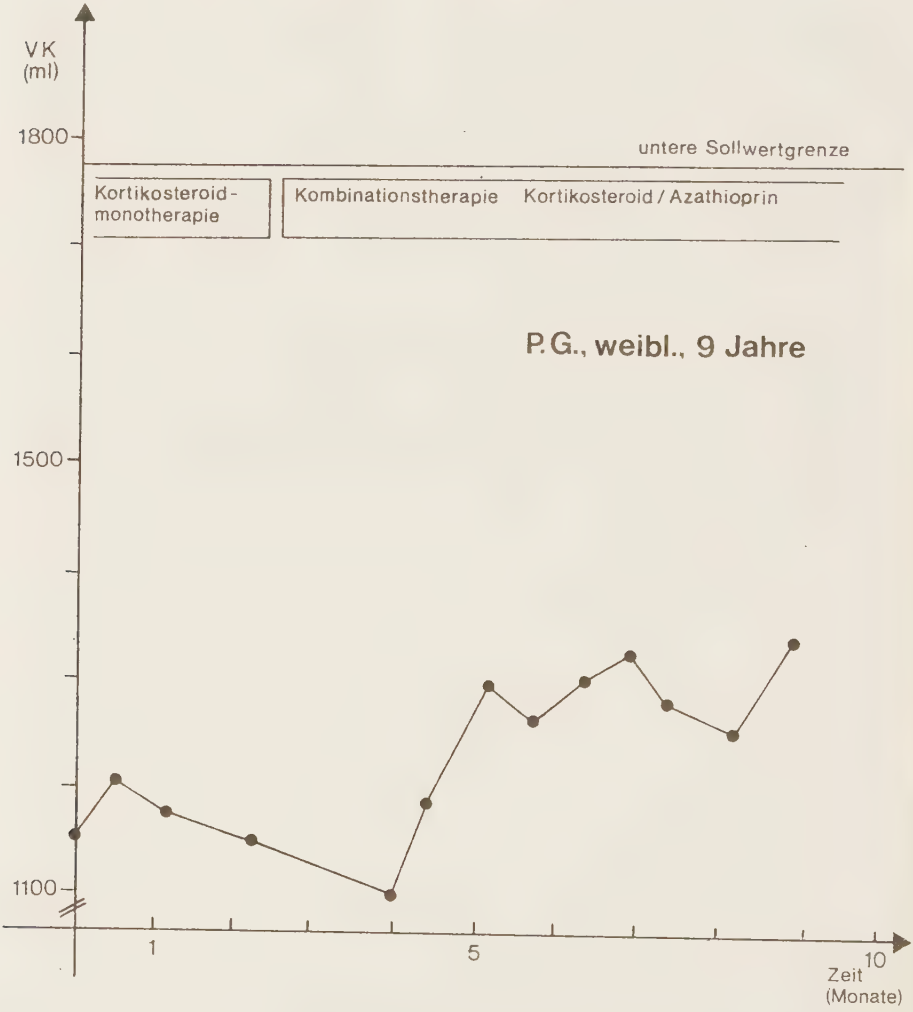
Die Komplemente C_3 (112 mg%) und C_4 (17,5 mg%) hielten sich im Normbereich. Das LE-Zellphänomen war negativ.

Pathologische Befunde ergaben sich für IgG (2060 mg%), IgA (>320 mg%), IgM (207 mg%), Coeruloplasmin (54,9 mg%), Haptoglobin (>221 mg%) und α_2-Makroglobulin (>484 mg%). Normwerte zeigten das saure α_1-Glykoprotein und das CRP. Das Histokompatibilitätsantigen HLA-B27 war positiv.

Um einen Anstieg der Vitalkapazitätswerte zu erreichen, wurde die Patientin zunächst allein hochdosiert mit dem Kortisonpräparat Prednisolon behandelt. Dieses Vorgehen brachte aber nicht den gewünschten Erfolg, so daß auf die Kombinationstherapie Kortison (Prednison 3-4mg/d) / Azathioprin (4mg/d) übergegangen werden mußte. Auch unter dieser Therapie besserten sich die Lungenfunktionswerte nicht im gewünschten Ausmaß. Nach einem halben Jahr Therapie lag die Vitalkapazität bei einem Wert von 1350 ml. Über die Änderungen der Vitalkapazitätswerte während der Therapie orientiert Abb.2.

Die Grundkrankheit wurde zusätzlich mit Voltaren, Chloroquin (Resochin), intensiver Wasserbewegungstherapie und Knetübungen angegangen. Unter dieser Behandlung zeigten die Werte für Hb, Hk, Erythrozyten, MCV, Retikulozyten, Leukozyten und Thrombozyten keine pathologischen Befunde. Auch der Harnstoff-N, das Kreatin, die Elektrolyte Natrium und Kalium, die GOT, die GPT, die Gamma-GT, die alkalische Phosphatase, die LDH und die CK blieben im Normbereich.

Abb.2 Verlaufskontrolle der Vitalkapazität bei einem 9-jährigen Mädchen, bei dem eine rheumatoide Arthritis durch eine interstitielle Pneumonie kompliziert wurde.



Dargestellt ist das Verhalten der Vitalkapazitätswerte bei einem 9-jährigen Mädchen mit einer interstitiellen Pneumonie auf dem Boden einer rheumatoiden Arthritis. Es ist zu erkennen, daß der Versuch einer Kortikosteroidmonotherapie keinen Anstieg der Vitalkapazitätswerte erbringt. Die Kombinationsbehandlung Kortikosteroid/Azathioprin läßt dagegen die Vitalkapazitätswerte in geringem Maße ansteigen. Sie liegen dennoch deutlich unter der unteren Sollwertgrenze.

Fall 2: M.D., männl., 11 Jahre

Anamnese

Aus der Anamnese ergab sich, daß der Patient im Alter von 10 Jahren zweimal banale Infekte der oberen Luftwege ohne Fieber durchmachte und an Röteln erkrankte. Einen Monat nach diesen Erkrankungen stellte sich ein trockener Reizhusten ohne Auswurf mit starken Atembeschwerden bei körperlicher Belastung ein. Nachfolgend fieberte der Patient 4 Tage, er fühlte sich matt, war kaum belastbar und hielt mehrere Tage strenge Bettruhe ein.
Neben einer gering erhöhten BSG wies in der Elektrophorese das Gamma-Globulin eine starke Erhöhung auf 35,4 rel. Prozent auf.

In der Viruskomplementbindungsreaktion zeigte sich ein erhöhter Titer gegen Coxsackie B_4. Zustandsverbesserungen wurden nach Tetracyclingaben erreicht.
Weiterhin fiel bei laufenden Kontrollen eine Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion auf, bei Leistungsverbesserung nach Ferienaufenthalten im Sommer an der Nordsee und im Schwarzwald.
Im Alter von 11 Jahren kam es zu einer erneuten Zustandsverschlechterung mit leichter Ermüdbarkeit und Überforderung bei übermäßiger Belastung.
Nach einer geringen Besserung des Krankheitsbildes erfolgte eine Vorstellung in der Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf. Das Kind wurde stationär aufgenommen.

Aufnahmebefund

Der Junge befand sich bei der Untersuchung in einem normalen Allgemeinzustand, er war aber nicht bis in den Normalbereich belastbar.
Auskultatorisch ergaben sich ein leises Atemgeräusch und basal grobblasige Rasselgeräusche ohne Zeichen einer Obstruktion.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Lungenfunktion: Die Vitalkapazität (VK) war mit 820 ml bei einem Soll von 2539 $\pm$ 450 ml stark erniedrigt. Die 1-Sekundenkapazität in % der VK lag mit ca 90% im Bereich der Norm, ebenso die Resistance mit 3,1 cm $H_2O/l/s$.

Damit war die Diagnose einer schweren restriktiven Ventila-

tionsstörung gestellt. Es konnte die Verdachtsdiagnose einer interstitiellen Pneumonie erhoben werden.

Röntgenbefund: Röntgenologisch zeigte sich im Bereich des rechten parakardialen Unterfeldes eine vermehrte streifig-flekkige Zeichnung als Zeichen einer Peribronchitis.

Laborbefunde: Waaler-Rose-Rest und Latex-Agglutination waren normal, das IgM war mit 237 mg/dl erhöht.
Die Komplemente C_3 und C_4, Coeruloplasmin, Haptoglobin und saures α_1-Glykoprotein waren normal, α_2-Makroglobulin war erhöht und das CRP positiv.
Immunelektrophoretisch fand sich kein Anhalt für das Vorliegen eines monoklonalen Immunglobulins oder einer Defektproteinämie.
Das Gesamt-IgE lag mit 15 E/ml im Normbereich.
Durch indirekte Immunfluoreszenz konnten Antikörper gegen glatte Muskulatur, Magenschleimhaut und Lunge (alveolär) gefunden werden. Kern-Antikörper, Antikörper gegen DNS und native Doppelstrang-DNS wurden nicht gefunden.
Im Ouchterlony-Test ließen sich Präzipitine gegen M. faeni, Aspergillus fumigatus-Antigen und Tauben- und Wellensittich-Antigen finden.
Der Immunfluoreszenztiter für Aspergillus fumigatus und einige thermophile Aktinomyzeten war pathologisch erhöht. Dieser Befund war mit einer Typ III-Allergie vereinbar.

Histologie: Die histologische Untersuchung eines durch offene Lungenbiopsie aus dem rechten Lungen-Mittellappen gewonnenen Gewebsstücks ließ in den Septen Infiltrate mit vorwiegend Lymphozyten erkennen. Dazwischen lagen reichlich Plasmazellen und wenig Granulozyten, in einzelnen Lufträumen auch wenige Makrophagen. Die Wände der Bronchioli waren durch die lymphozytär ausgeprägten Infiltrate verbreitert. Es bestand noch keine wesentliche Bindegewebsvermehrung.

Aus diesen Befunden konnte die Diagnose einer chronisch interstitiellen Pneumonie abgeleitet werden.

Zur Behandlung wurde eine Kortikosteroidmonotherapie mit Prednisolon versucht, unter der es zunächst zu einem befriedigenden Anstieg der Vitalkapazität kam. Nach vier Wochen Therapie lag die VK bei 1400 ml (Ausgangswert: 820 ml). Diese verbesserte sich aber nicht weiter, so daß zusätzlich D-Penicillamin (300 mg/d) eingesetzt wurde. Hiernach erfolgte ein weiterer Anstieg der

Lungenfunktionsparameter (VK) bis auf zuletzt 1700 ml (Therapiedauer: 4 Monate) bei einem unteren Soll von 2100 ml. Die Änderungen der Vitalkapazitätswerte während der Therapie zeigt Abb.3.

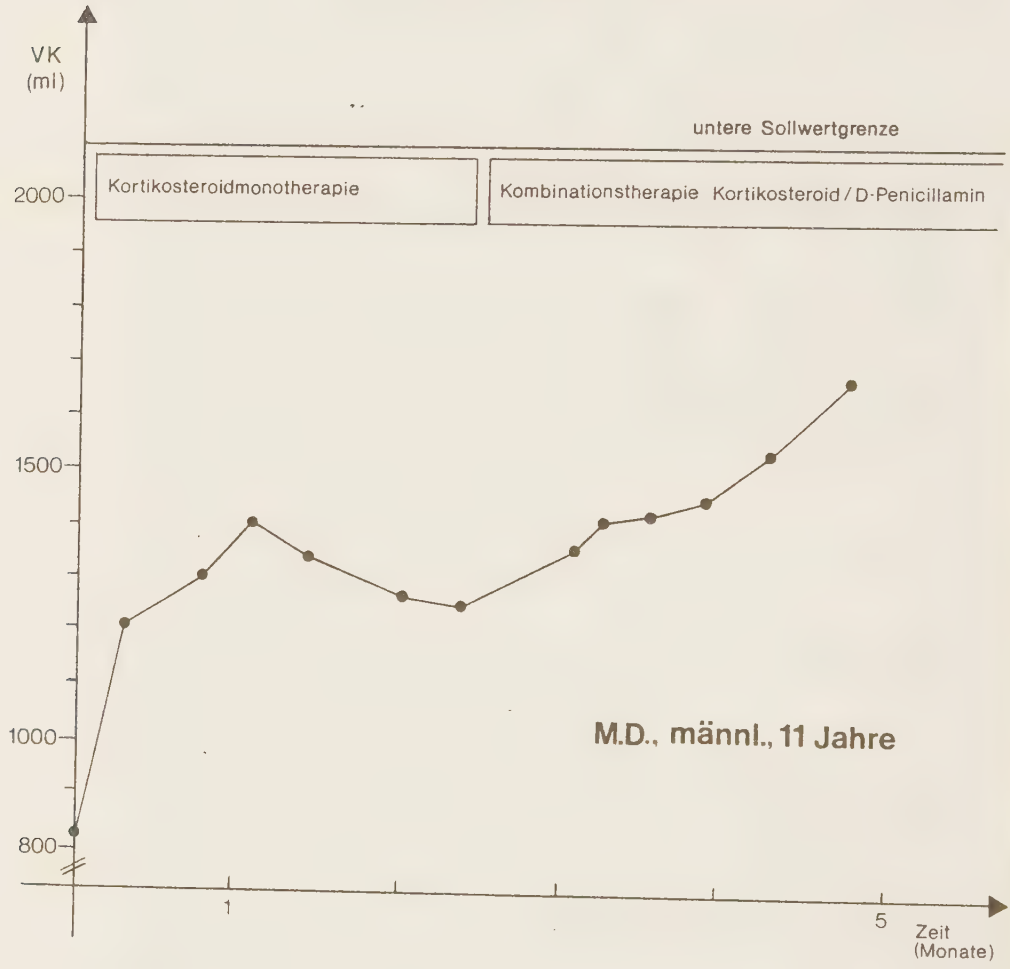
Unter dieser Therapie blieben das rote und weiße Blutbild unauffällig. Kernantikörper, Antikörper gegen DNS und native Doppelstrang-DNS waren nicht positiv, Rest-N normal, Gesamteiweiß normal, unauffällige Elektrophorese.

Die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calzium und Phosphor, die Transaminasen, Gamma-GT, alkalische Phosphatase und CK lagen im Normbereich.

Der Urinbefund war unauffällig.

Klinisch ging es dem Patienten gut. Die Leistungsfähigkeit hatte sich deutlich gebessert. Röntgen-Kontrollaufnahmen der Lungen zeigten keine Zunahme der Zeichnungsvermehrung.

Abb.3 Verlaufskontrolle der Vitalkapazität bei einem 11 Jahre alten Jungen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie



Dargestellt ist das Verhalten der Vitalkapazitätswerte bei einem 11 Jahre alten Jungen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Von einem sehr niedrigen Ausgangswert gelingt es, durch eine Kortikosteroidmonotherapie einen deutlichen Anstieg der Vitalkapazitätswerte zu erreichen. Die untere Sollwertgrenze kann jedoch nicht erreicht werden. Durch die zusätzliche Gabe von D-Penicillamin erfahren die Werte der Vitalkapazität eineweitere Steigerung.

Fall 3: U.W., männl., 10 Jahre

Anamnese

Bei dem Patienten waren erstmals im Alter von 10 Jahren beim Treppensteigen Luftnot und Hustenanfälle aufgetreten. Später kam es auch am frühen Morgen zu Hustenattacken. Zwei Monate nach Beginn der ersten Krankheitssymptome konnte der Patient auf einem Spaziergang plötzlich nicht mehr weitergehen. Er bekam Luftnot, blaue Lippen, eine Tachykardie und wurde blaß.

Es wurde zunächst der Verdacht auf einen Herzfehler oder auf eine Hyperthyreose geäußert, der aber nicht bestätigt werden konnte.

Der Junge wurde daraufhin der Ambulanz der Pneumologisch-Allergologischen Abteilung der Kinderklinik der Universität Düsseldorf zur Überprüfung der Lungenfunktion in Ruhe und nach Laufbelastung vorgestellt und zur Abklärung des Krankheitsbildes stationär aufgenommen.

Aufnahmebefund

In Ruhe zeigte der Patient eine oberflächliche Atmung. Er gab an, nicht tief Luft holen zu können. Das Atemgeräusch war rein. Nach ein- bis zweiminütiger Belastung traten Dyspnoe mit Lippenzyanose, Tachykardie und Hautblässe auf. Die Leitsymptome des Krankheitsbildes waren Husten, Leistungseinschränkung und Gewichtsverlust.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Laborbefunde: In den Blutuntersuchungen auf Typ III-Allergien der Lunge erfolgte der Nachweis von Präzipitinen mit Aspergillus fumigatus metab. Antigen, Aspergillus nidulans und Aspergillus niger. Im Immunfluoreszenztest war der Titer für Aspergillus fumigatus pathologisch, der für M. faeni gering erhöht. Bei einer Kontrolle nach zwei Monaten war nur noch der IFT für M. faeni erhöht. Das Gesamt-IgE lag mit 44 E/ml im Normbereich.

Lungenfunktion: Der bronchiale Strömungswiderstand lag vor Belastung bei 2,2 cm H_2O/l/s und nach Belastung bei 2,4 cm H_2O/l/s. Die Vitalkapazität war mit 550 ml (Soll: 3260-3940 ml) stark erniedrigt, die 1-Sekundenkapazität hatte ebenfalls einen

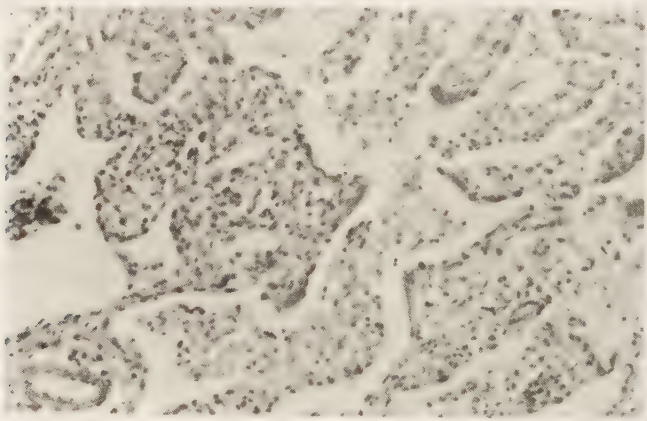
Wert von 550 (Soll: 2760-3140 ml/s). Die relative 1-Sekundenkapazität betrug somit 100%.

Damit war die Diagnose einer restriktiven Ventilationsstörung gestellt.

Röntgenbefund: In der Röntgen-Thoraxaufnahme erschienen die Hili beiderseits kräftig entwickelt. Rechts parakardial fand sich eine deutlich vermehrte Streifenzeichnung als Hinweis auf peribronchitische Veränderungen.

Histologie: Die histologische Untersuchung von aus allen drei Lungenlappen rechts durch offene Biopsie gewonnenen Gewebsstücken ergab folgendes Bild (s. Abb.4)

Abb.4 Histologisches Schnittbild nach Lungenbiopsie bei einem 10-jährigen Jungen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie (vergr. 195x)



Das Bild zeigt eine deutliche Verbreiterung des Interstitiums durch Proliferation von Lymphozyten und Plasmazellen.

Das Interstitium war durch Proliferation von Lymphozyten und Plasmazellen deutlich verbreitert. Außerdem wurden zahlreiche Lymphfollikel im Interstitium gefunden. Eine Bronchuswand zeigte in der Schleimhaut ein kleines, teils epitheloidzelliges, teils riesenzelliges Granulom. Herdförmig fand sich ein großzelliges Exsudat mit einzelnen Schaumzellen in den Alveolen, an einer Stelle im Interstitium kleine Schaumann-Körperchen, die von einem Knötchen von Riesenzellen umgeben waren. Der Fasergehalt war nicht wesentlich vermehrt.

Die Gesamtbeurteilung lautete: z.T. granulomatöse, schwere lymphoplasmazelluläre, überwiegend interstitielle Pneumonie. Es wurde die Vermutung einer allergischen Reaktion im Lungengewebe vom Typ eines Arthus-Phänomens geäußert.
Der Beweis einer exogenen Auslösung der Erkrankung konnte durch die erhobenen Befunde allerdings nicht erbracht werden.

Die Behandlung wurde mit einer Kortikosteroidmonotherapie begonnen. Dabei erfuhr die Vitalkapazität eine Erhöhung von 550 ml auf 1750 ml (Soll: 3260-3940 ml) innerhalb von 4 Wochen. So konnte der Patient bei deutlich gesteigerter Leistungsfähigkeit und verbessertem Befinden aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Trotz fortgesetzter Kortikosteroidtherapie konnte bei wöchentlichen Lungenfunktionskontrollen kein weiterer Anstieg der Vitalkapazität festgestellt werden. Deshalb wurde der Patient erneut in stationäre Behandlung genommen. Neben dem Kortikoid wurde mit D-Penicillamin therapiert. (Beginn mit 150 mg/die Metalcaptase, danach 14-tägige Dosierung um 150 mg/die bis zu einer Maximaldosis von 30 mg/kg Körpergewicht). Zusätzlich erfolgte die Gabe von Vitamin B_6 (3x40 mg/die).

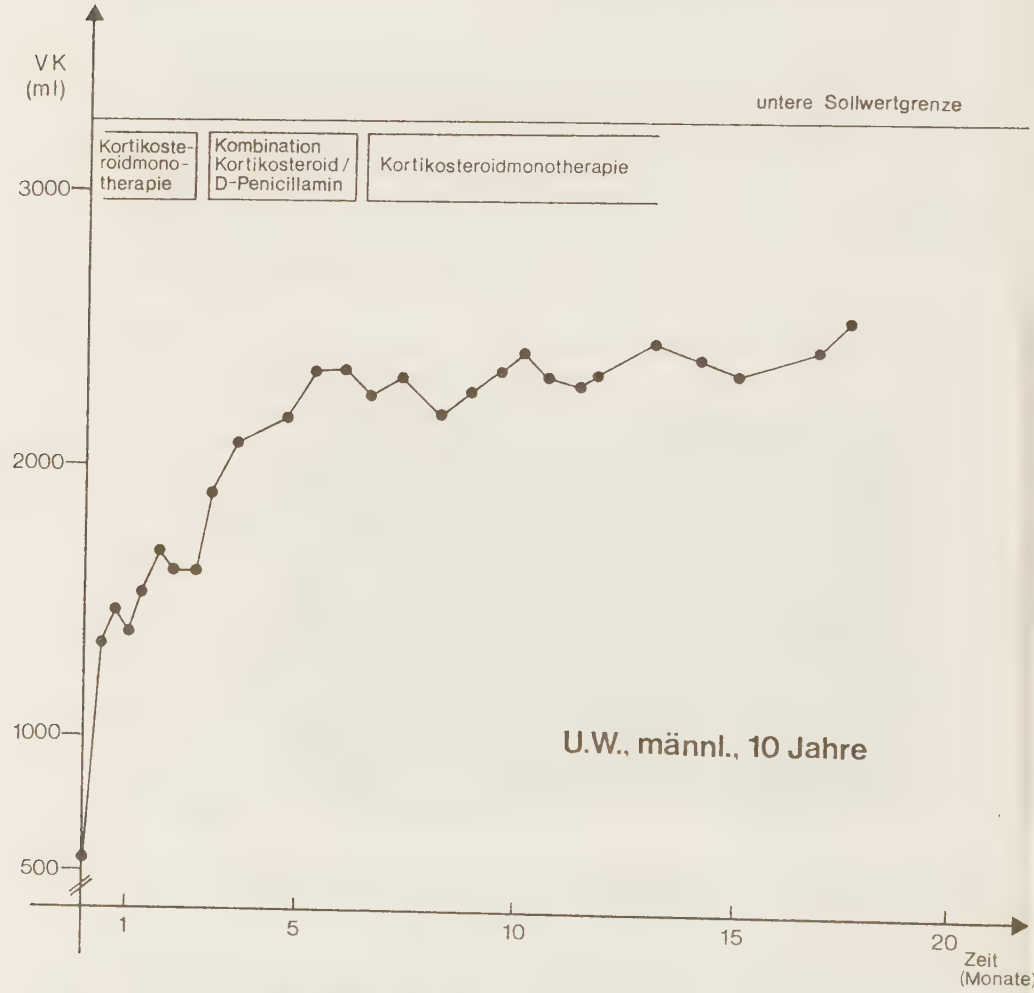
Unter dieser Therapie zeigten sich zunächst keine pathologischen Veränderungen im Blutbild, in der Thrombozytenzahl, im Urinstatus, in der Elektrophorese und im Gesamteiweiß. Leber- und Nierenwerte blieben im Normbereich. In der indirekten Immunfluoreszenz blieben Kernantikörper, Antikörper gegen DNS und native Doppelstrang-DNS negativ.

Die Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgte nach drei Wochen.

Bei Kontrollen wies die Vitalkapazität eine kontinuierliche Steigerung bis auf 2250 ml (Therapiedauer: 6 Monate) auf. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine starke Proteinurie festgestellt. Außerdem traten Antikörper gegen Mitochondrien auf. Wegen des Verdachts auf einen medikamentös induzierten Lupus erythematodes mußte das D-Penicillamin abgesetzt werden. Trotzdem stieg die Vitalkapazität bis auf zuletzt 2500 ml an. Die körperliche Leistungsfähigkeit hatte sich ebenfalls deutlich gebessert. Das Allgemeinbefinden war gut.

Den Verlauf der Vitalkapazität unter der Therapie zeigt Abb.5.

Abb.5 Verlaufskontrolle der Vitalkapazität bei einem 10-jährigen Jungen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie



Dargestellt ist das Verhalten der Vitalkapazitätswerte bei einem 10 Jahre alten Jungen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Die Vitalkapazität erfährt durch die Kortikosteroidmonotherapie zunächst eine deutliche Steigerung. Durch Zugabe von D-Penicillamin gelingt eine weitere Erhöhung der Vitalkapazitätswerte. Wegen des Auftretens eines medikamentös induzierten Lupus erythematodes muß das D-Penicillamin wieder abgesetzt werden. Die Vitalkapazität steigt auch unter Kortikosteroidmonotherapie weiter, ohne allerdings den Normbereich zu erreichen.

Fall 4: M.B., weibl., 4 Monate

Anamnese

Das Mädchen wurde als zweites Kind gesunder Eltern geboren. Der Schwangerschaftsverlauf war unauffällig; ebenso die Geburts- und Nachgeburtsperiode. Aus der Familienanamnese war zu erfahren, daß der Großvater väterlicherseits unter Bronchitis litt und herzkrank war. Ein drei Jahre älteres Geschwisterkind war gesund.

Das Geburtsgewicht betrug 3430 g. In den ersten 14 Lebenstagen fiel eine periorale Zyanose auf, die sich mit der Zeit aber verstärkte. Außerdem wurde eine schlechte Gewichtszunahme bemerkt. Es traten immer wieder weiche Stühle auf. Im Alter von drei Monaten litt das Mädchen zum ersten Mal unter einem trockenen Reizhusten, der sich verstärkte, so daß im Alter von 3 1/2 Monaten die erste Röntgenaufnahme des Thorax gemacht wurde. Hier wurde eine vermehrte streifige Zeichnung festgestellt und der Verdacht einer Lungenfibrose geäußert. Das Körpergewicht lag zu diesem Zeitpunkt mit 4600 g unterhalb der dritten Percentile.

In der Folgezeit zeigte sich bei dem Kind eine Zyanose schwankenden Grades. Bei Blutgasanalysen konnten erniedrigte Sauerstoffsättigungswerte festgestellt werden. Außerdem bestand eine erhöhte Atemfrequenz von 60-80 Zügen pro Minute und eine Tachykardie von 180 Schlägen pro Minute. Das Kind litt unter einer chronischen Enteritis mit Nichtgedeihen.

Im Alter von 4 Monaten wurde das Mädchen in die Pneumologisch-Allergologische Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf verlegt.

Aufnahmebefund

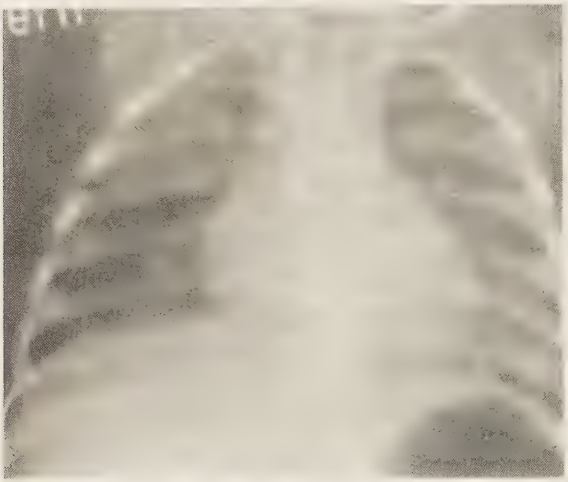
Das Aufnahmegewicht betrug 4560 g und lag damit unterhalb der dritten Percentile. Es bestanden eine ausgeprägte Tachypnoe, eine Tachykardie und eine deutliche Zyanose. Das Kind hatte dünne Stühle und zeigte häufiges Erbrechen.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Röntgenbefund: Auf einer Röntgen-Thoraxaufnahme ließen sich beiderseits Infekthili, eine Peribronchitis und eine leichte

interstitielle Zeichnungsvermehrung feststellen (s. Abb.6). Eine Röntgenaufnahme des Skeletts zeigt eine altersentsprechende Knochenentwicklung.

Abb.6 Röntgenaufnahme der Lunge eines 4 Monate alten Mädchens mit progressiver idiopathischer interstitieller Pneumonie



Beiderseits sind vergrößerte Hili zu erkennen. Außerdem zeigt sich eine leichte interstitielle Zeichnungsvermehrung.

Laborbefunde: Die arterielle Sauerstoffsättigung betrug 77%; nach Zugabe von Sauerstoff erhöhte sie sich auf 85%.
Als Zeichen einer Entzündung war die BSG mit 34/75 mm/h erhöht. Die Leukozytenzahl betrug 13300. Die Immunglobuline M und A waren ebenfalls erhöht.
Untersuchungen auf Listeriose, Toxoplasmose und Lues waren negativ, ebenso Viruskomplementreaktionen auf zahlreiche pneumotrope Viren und Röteln. Stuhluntersuchungen auf Salmonellen und Shigellen ergaben keinen Befund.
Es ergab sich eine unauffällige Magen-Darm-Passage. Nach der Dünndarmbiopsie zeigte sich eine verminderte Laktase- und Maltaseaktivität. Das Chymotrypsin im Stuhl war erniedrigt.
Der Schweißtest ließ keinen pathologischen Befund erkennen.
Der Urinstatus war unauffällig.
Die Komplemente C_3 und C_4 und das IgE lagen im Normbereich.

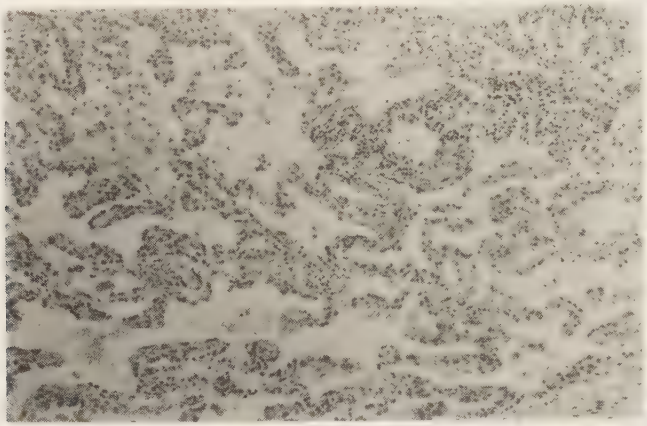
Der Blutfettstatus und der Blutzucker waren normal. Die leberabhängigen Gerinnungsfaktoren (Prothrombin und Convertin < 10%) waren erniedrigt. Es bestand eine akute Blutungsneigung.
Im Liquor ließen sich weder Leukozyten noch Bakterien nachweisen; Die Liquoreiweißfraktionen zeigten normale Werte, so daß sich kein Anhalt für einen entzündlichen Prozeß in ZNS-Bereich oder für ein degeneratives ZNS-Leiden ergab.
Zeitweilig bestanden geringe Hirndruckzeichen. Im Computertomogramm konnte ein leichter Hydrocephalus internus diagnostiziert werden. Der kardiologische Befund war unauffällig, der Pulmonalisdruck im Normbereich.

Lungenfunktion: In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigte sich eine stark erniedrigte Compliance mit 75,3 ml/cm H_2O.
Die erniedrigte Compliance, die vermehrte interstitielle Zeichnung im Röntgenbild sowie die Erniedrigung des Sauerstoffpartialdruckes bzw. der arteriellen Sauerstoffsättigung deuteten auf eine interstitielle Lungenfibrose hin. Die Symptome Cyanose, Tachypnoe, trockener Husten, Nichtgedeihen, dünne Stühle und Erbrechen ließen sich ebenfalls unter dem Bild der Lungenfibrose subsummieren.
Wegen des unbefriedigenden klinischen Zustandes wurde zunächst auf eine Verifizierung dieser Verdachtsdiagnose durch Lungenbiopsie verzichtet.

Histologie: Die Lungenbiopsie wurde vier Monate nach der Aufnahme nachgeholt. Dabei wurde die Lingula biopsiert. Bei der histologischen Untersuchung des Gewebsstückchens wurden Kollagene und elastische Fasern gefunden. Es ergab sich eine diffuse interstitielle Fibrose mit einer herdförmig betonten, chronisch interstitiellen Entzündung (s. Abb.7).

Das Kind wurde zunächst mit 4 mg/kg Körpergewicht Prednisolon behandelt. Bei laufenden Röntgenkontrollen der Lunge fand sich eine stetige Zunahme der interstitiellen Zeichnungsvermehrung und ein Konfluieren der interstitiellen Fibrosierungen.
Trotz des Einsatzes von Prednisolon verschlechterte sich der Zustand des Mädchens ständig. Das Erbrechen wurde häufiger. Es kam zu einer starken Verschleimung der Bronchien, die mit Transbronchin und Absaugen zu beherrschen versucht wurde. Intermittierend traten Ödeme, besonders am Fußrücken auf. Das Kind hatte ein grau-blasses Aussehen.

Abb.7 Histologisches Schnittbild nach Lungenbiopsie bei demselben Kind wie Abb.6 (Vergr. 148x)



Als Zeichen der diffusen interstitiellen Fibrose erkennt man eine deutliche Vermehrung der kollagenen und elastischen Fasern.

Auch die Werte der Blutgasanalysen wiesen eine deutliche Verschlechterung auf. So sank der Sauerstoffpartieldruck trotz Sauerstoffgabe teilweise auf unter 50 mm HG, die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes auf unter 80%.

Im Alter von 1 Jahr und 4 Monaten verstarb das Kind. Die Ätiologie des Leidens konnte nicht geklärt werden.

Fall 5: M.K., männl., 13 Jahre

Anamnese

Zur Vorgeschichte wurde angegeben, daß der Patient mit Beginn seines 13. Lebensjahres vor allem abends und nachts unter Luftnot litt. Es trat eine verminderte Belastbarkeit mit Luftnot schon bei kleineren Belastungen ein. Zur gleichen Zeit habe er auch einen Schnupfen und ein Kratzen im Hals gehabt. Bei tiefer Einatmung verspürte er Schmerzen im Brustraum und im Epigastrium. Nach einem Monat kam es zu einer Erhöhung der Körpertemperaturwerte bis zu 38,5°C und besonders abends zu stärkeren Kopfschmerzen. Im weiteren Verlauf stellten sich ein zunehmendes Krankheitsgefühl, zunehmende Lustlosigkeit, Appetitlosigkeit und Apathie ein.

6 Wochen nach Krankheitsbeginn erfolgte eine Einweisung in eine auswärtige Klinik unter dem Verdacht auf eine stärkere psychogene Störung mit ausgeprägter vegetativer Begleitsymptomatik, -zum Ausschluß einer organischen Störung.
Dort fielen ein reduzierter Allgemeinzustand, Tachy- und Dyspnoe, eine diskrete Lippen- und Nagelbettzyanose und Nasenflügeln auf, ebenso ein leicht verschärftes Atemgeräusch und im Bereich des rechten Lungenunterfeldes einzelne ohrnahe, klein- bis mittelblasige Nebengeräusche. Das Körpergewicht lag im Bereich der dritten Percentile.
Von den Laboruntersuchungen waren ein wiederholt erhöhter IgA-Wert (um 350 und mehr mg%), sowie in der KBR ein mit 1:160 erhöhter Titer auf Mykoplasma pneumoniae auffällig. Es fand sich eine erhöhte BSG mit 17/39 n.W.
Im Röntgenbild der Lunge fielen interstitielle Veränderungen auf. Unter Vibramycintherapie über 14 Tage in der Annahme einer Mykoplasmapneumonie ergab sich eine eindeutige Besserung des klinischen Bildes und des Röntgen-Befundes. Nach Absetzen der Therapie kam es zu einer erneuten Verschlechterung der Belastbarkeit, zu einem Anstieg der Atemfrequenz in Ruhe auf Werte über 25 Züge pro Minute und zu einer Zunahme der interstitiellen Lungenveränderungen im Röntgenbild. Eine erneute antibakterielle Behandlung mit Paediathrocin blieb ohne Erfolg.

Nach dreimonatiger Krankheitsdauer erfolgte eine Vorstellung in der Ambulanz der Pneumologisch-Allergologischen Abteilung der

Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf zur pulmonalen Diagnostik und zur Klärung einer eventuell bestehenden Lungengerüsterkrankung.

Aufnahmebefund

Der Patient war in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Er hatte in Ruhe eine Atemfrequenz von 21 Zügen pro Minute. Auskultatorisch waren über beiden Lungenflügeln leise feinblasige Rasselgeräusche zu hören.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Röntgenbefund: Das Röntgenbild zeigte links ein unscharf begrenztes Zwerchfell und fein-granulierte, teilweise streifige Infiltrationen bis in die Peripherie; alveoläre, teilweise interstitielle Veränderungen.

Lungenfunktion: Die Vitalkapazität (VK) lag mit einem Wert von 1300 ml bei einem Soll von 3080 $\pm$ 600 ml deutlich unterhalb der Norm. Die 1-Sekundenkapazität lag bei 880 ml/s (Soll: 2615 $\pm$ 360 ml/s), die Resistance bei 4,4 cm H_2O/l/s, das TGV betrug 1,48 l. Die Diagnose lautete restriktive Ventilationsstörung. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer interstitiellen Pneumonie gestellt.

Histologie: Zur Diagnosesicherung wurde eine transthorakale offene Entnahme von Biopsien aus allen drei Lungenlappen rechts durchgeführt. In der histologischen Untersuchung erschienen die Alveolarwände beträchtlich verdickt. Sie waren teilweise breiter als die Lichtungen. Es zeigten sich peribronchioläre mantelförmige Verdickungen und herdförmig betonte Infiltrate mit Lymphozyten, eingestreuten Plasmazellen und einigen Granulozyten. Vereinzelt traten mehrkernige Riesenzellen mit peripheren Kernen und einigen Eosinophilen auf. Teilweise waren Ansätze zu Granulombildungen zu erkennen. Eine Vermehrung von kollagenen oder elastischen Fasern in den Alveolarwänden war nicht festzustellen. Die Beurteilung lautete: ausgeprägte, herdförmig-betonte, chronische interstitielle Pneumonie, eventuell mit einer allergischen Komponente vom Typ III.

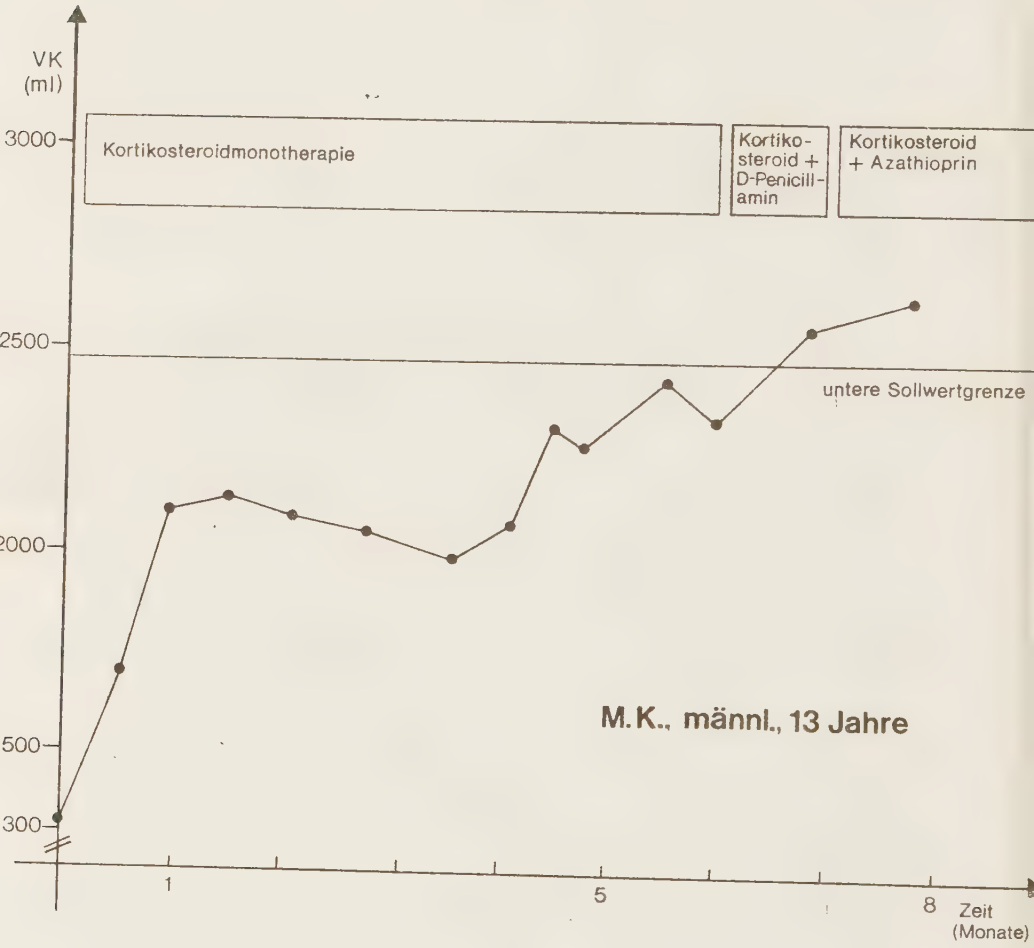
Laborbefunde: Die Bestimmung der Immunglobuline ergab eine Erhöhung für das IgG (1780 mg/100ml) und das IgA (320 mg%), das IgM lag mit 107 mg% im Normbereich. Für das α_1-Antitrypsin

zeigte sich ein erhöhter Wert (420 mg%). Die Komplemente C_3 und C_4, Coeruloplasmin und Haptoglobin waren ohne pathologischen Befund, das CRP war negativ. Die BSG lag bei 16/34 mm n.W. Im Ouchterlony-Test ließen sich keine Präzipitine nachweisen.
Der Immunfluoreszenztest wies einen erhöhten Titer für Aspergillus fumigatus auf. Kernantikörper, Antikörper gegen DNS, native Doppelstrang-DNS, Mitochondrien, glatte Muskulatur, Basalmembran und Lunge wurden nicht gefunden.
Nach den erhobenen Befunden mußte eine interstitielle Pneumonie unbekannter Genese angenommen werden.

Therapeutisch wurde das Krankheitsbild mit einer Kortikosteroidmonotherapie angegangen, zunächst mit einer Dosis von 100 mg Prednisolon/die (verteilt auf 4 Tagesdosen). Unter dieser Behandlung stellte sich eine deutliche Besserung ein, der Patient war gut belastbar. Die Vitalkapazität stieg nach 4 Monaten Therapiedauer von 1300 ml auf 2100 ml (Soll: 3080 $\pm$ 600 ml). Danach erfolgte eine langsame Reduktion der Kortikosteroiddosis bis zu 10 mg Prednisolon jeden 2. Tag. Eine weitere Zunahme der Vitalkapazität konnte in den nächsten zwei Monaten nicht erreicht werden. Deshalb wurde D-Penicillamin (Metalcaptase 2x150 mg/die) eingesetzt. Schon vor der Therapie zeigten sich DNS- Antikörper (Titer 1:2). Nach vier Wochen hatte die VK einen Wert von 2350 ml, weiterhin waren Antikörper gegen DNS (Titer 1:2) positiv. Die D-Penicillamintherapie wurde nicht weitergeführt. Unter dem Einsatz von Azathioprin verschwanden die DNS-Antikörper. Die letzte Kontrolle der VK ergab einen Wert von 2650 ml bei deutlich gebesserter Leistungsfähigkeit.

Der Verlauf der Vitalkapazitätswerte während der Therapie ist in Abb.8 dargestellt. Unter der Therapie von Azathioprin (2x50mg) und Prednisolon (5mg/24h) waren rotes und weißes Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrophorese und Gesamteiweiß ohne pathologischen Befund. Die Urinwerte lagen im Normbereich.

Abb.8 Verlaufskontrolle der Vitalkapazität bei einem 13 Jahre alten Jungen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie



Dargestellt ist das Verhalten der Vitalkapazitätswerte bei einem 13 Jahre alten Jungen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Während der Steroidtherapie steigt die Vitalkapazität deutlich an. Zum Erreichen des Normbereichs wird nach 6 Monaten zunächst eine Kombination aus Kortikosteroid und D-Penicillamin, später eine Kombinatio aus Kortikosteroid und Azathioprin eingesetzt. Die untere Sollwertgrenze wird überschritten.

Fall 6: U.H., weibl., 12 Jahre

Anamnese

Im Alter von 11 Jahren erkrankte die Patientin. Sie wurde schon bei geringen Belastungen schnell kurzatmig. Sie klagte zudem über gehäufte Infekte der oberen Luftwege. Ein halbes Jahr nach Krankheitsbeginn machte sie eine Pneumonie durch, von der sie sich nicht wieder richtig erholte. Auch durch krankengymnastische Behandlung besserte sich die Kurzatmigkeit nicht. Es bestand ein unproduktiver Husten, jedoch kein Fieber. Der Appetit war schlecht. Das Kind fühlte sich immer sehr abgeschlagen und hatte schließlich in der Schule Schwierigkeiten. Dem Sportlehrer fiel ein "Blauwerden" des Mädchens durch geringste körperliche Belastungen auf.

Im Alter von 12 Jahren wurde das Mädchen zunächst in der kardiologischen Abteilung der Universität Düsseldorf zum Ausschluß eines Herzfehlers vorgestellt. Die kardiologische Untersuchung erbrachte kein pathologisches Ergebnis, so daß von dort eine Überweisung in die Pneumologisch-Allergologische Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf erfolgte. Wegen der geringen körperlichen Belastbarkeit wurde das Kind stationär aufgenommen.

Aufnahmebefund

Die Patientin befand sich in einem reduzierten Allgemeinzustand. Es bestand eine deutliche Dyspnoe und eine periorale Zyanose. Außerdem fanden sich Trommelschlegelfinger. Das Mädchen war kaum belastbar. Über den Lungen waren rechts basal feinblasige Rasselgeräusche zu hören. Die Körpertemperatur war stark erhöht.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Laborbefunde: Im Blutbild zeigten sich bis auf eine leichte Anämie (Hb 10,1 g%) und eine geringe Leukozytose Normalbefunde. Die BSG wies eine Erhöhung auf 31/60 mm/h auf.
Die Elektrophorese zeigte eine Erhöhung der α_2-Globuline mit 27 rel. Prozent sowie der β-Globuline mit 19 rel. Prozent und eine Erniedrigung der γ-Globuline mit 8 rel. Prozent.

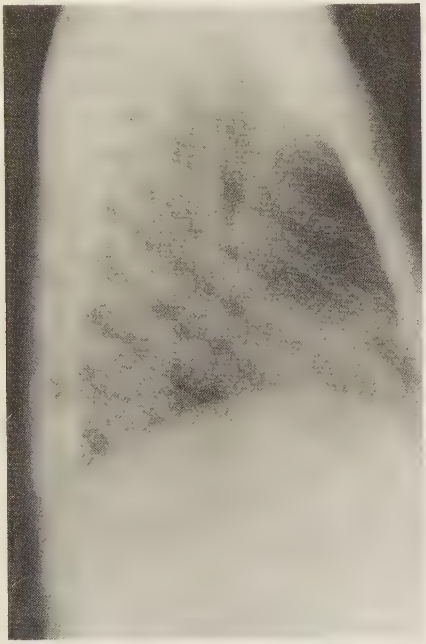
Von den Immunglobulinen waren das IgG (1560 mg%), das IgM (254 mg%) und das IgA (325 mg%) erhöht.
Normalbefunde ergaben sich für den Schweißtest, das Latex-CRP, die Komplemente C_3 und C_4 und den Antistreptolysintiter.
In der Viruskomplementbindungsreaktion fanden sich unauffällige Befunde bei Influenza A und B, Parainfluenza, RS-Virus, Adeno-Virus, Mykoplasma pneumoniae und Viren der Ornithose-Gruppe.
Der Antiglobulinkonsumptionstest war bei Kollagenen in der ersten Stufe positiv. Die indirekte Immunfluoreszenz war negativ gegen Kernantikörper, DNS, komplementgebundene Immunkomplexe, Mitochondrien, glatte und quergestreifte Muskulatur, Herzmuskel und -klappen und Basalmembran, positiv dagegen gegen Lungen (Kerne).

Röntgenbefund: Beiderseits parakardial bis in die Lungenperipherie reichend konnte man eine inhomogene, fleckig-streifige Verschattung erkennen. Der Befund war rechts stärker ausgeprägt als links. Beide Hili waren gering vergrößert. Die Verschattungen projezierten sich in der seitlichen Aufnahme in den Bereich des Mittel- und Unterlappens (s. Abb.9 und 10).

Abb.9 Röntgenaufnahme der Lunge einer 12-jährigen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie (a.p.-Bild)

Es sind beiderseits fleckig-streifige, inhomogene Verschattungen zu erkennen, die von parakardial bis in die Peripherie reichen. Der Befund ist rechts stärker ausgeprägt als links.

Abb.10 Röntgenaufnahme der Lunge desselben Mädchens wie in Abb.9 (seitliche Aufnahme)



Die oben beschriebenen Veränderungen projezieren sich in den Bereich des Mittel- und Unterlappens.

Es fand sich ein mit 52,7 mm Hg stark erniedrigter Sauerstoffpartialdruck und eine deutlich verminderte Sauerstoffsättigung mit 86%.

Lungenfunktion: Die Vitalkapazität zeigte mit 630 ml (Soll: 2526-3180 ml) eine starke Erniedrigung. Die Compliance-Messung ergab einen Wert von 46,81 mg/cm H_2O, der ebenfalls unter der Norm lag. Der Wert der relativen 1-Sekundenkapazität fiel nicht pathologisch aus. Die Diagnose lautete: restriktive Ventilationsstörung.

Histologie: Es wurde daraufhin eine laterale Thorakotomie durch den 4. ICR rechts durchgeführt. Mikroskopisch zeigte das gewonnene Lungengewebe eine hochgradige Verbreiterung und Fibrosierung sämtlicher Alveolarsepten, die vielfach eingerissen waren. Alle Alveolen waren frei von entzündlichem Infiltrat. Nur vereinzelt fanden sich diskrete Infiltrate von Histiozyten und

monozytoiden Rundzellen in den verbreiterten interalveolären Septen. In dem fibrosierten Interstitium lagen nur spärlich Kapillaren. Elektronenmikroskopisch konnte in den Interstitien eine deutliche Vermehrung der kollagenen Fasern nachgewiesen werden. Es handelte sich um eine fortgeschrittene interalveoläre Lungenfibrose unbekannter Ätiologie (s. Abb.11 und 12).

Abb.11u.12 Histologisches Schnittbild nach Lungenbiopsie bei demselben Mädchen wie in Abb.9 und 10 (Vergr. 400x und 550x)

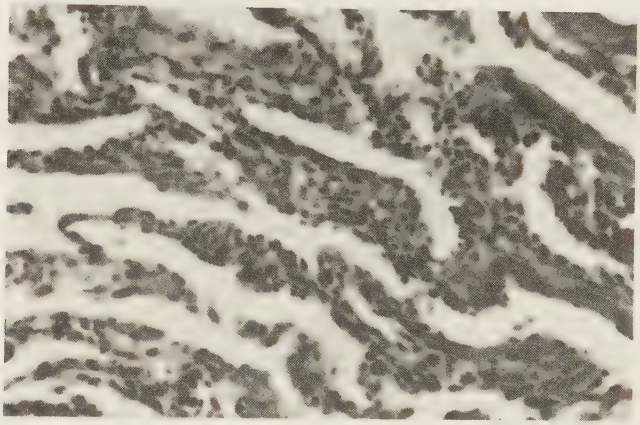


Abb.11

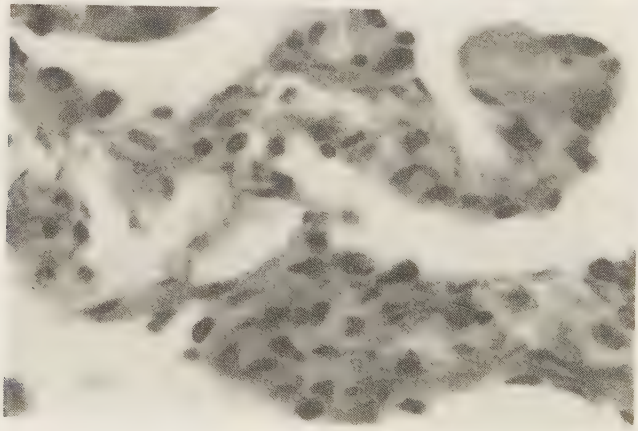
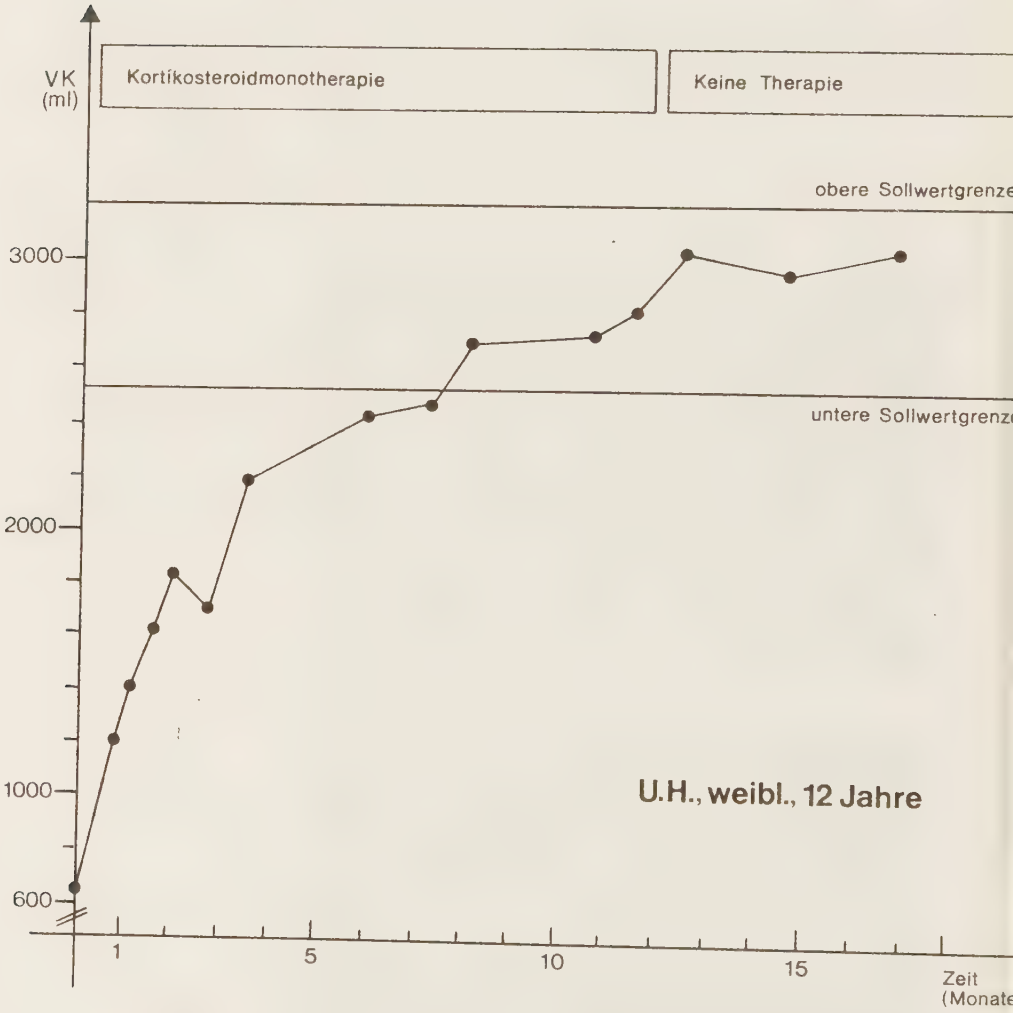


Abb.12
Die Alveolarsepten sind hochgradig verbreitert und fibrosiert. In den Alveolen findet sich kein entzündliches Infiltrat.

Das hohe Fieber ging nach Gabe von Antibiotika und Antipyretika schnell zurück. Das Krankheitsbild der Lungenfibrose wurde mit Gaben von Kortikosteroiden angegangen, die über der Cushing-Schwellendosis lagen. Eine stetige Verbesserung ergab sich in den Lungenfunktionswerten. Schon nach einer Therapiedauer von drei Monaten lag die Vitalkapazität bei 1650 ml (Soll: 2500-3200 ml). Die Compliance-Messung zeigte zu diesem Zeitpunkt einen Normalbefund. Auch stieg der arterielle Sauerstoffpartialdruck in Ruhe auf 72,9 mm Hg, was einer Sättigung von 93,4% entsprach.

Das weitere therapeutische Vorgehen bestand in einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden unter ständiger Dosisreduktion und Beobachtung der Lungenfunktion. Ein Jahr nach Therapiebeginn konnten die Steroide bei Normalbefund in den Lungenfunktionswerten und deutlicher klinischer Besserung abgesetzt werden. Die letzte Kontrolle der Vitalkapazität ohne Therapie zeigte einen Wert von 3000 ml (Soll: 2879 $\pm$ 552 ml). Einen Überblick über die Änderungen der Vitalkapazität während der Therapie gibt Abb.13.

Abb.13 Verlaufskontrolle der Vitalkapazität bei einem 12 Jahre alten Mädchen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie



Dargestellt ist das Verhalten der Vitalkapazität bei einem 12-jährigen Mädchen mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Durch die Kortikosteroidtherapie erfährt die Vitalkapazität eine Steigerung bis in den Normbereich, so daß nach 12 Monaten die Therapie abgesetzt werden kann. Die Vitalkapazität bleibt ohne Therapie im Bereich der Norm.

Fall 7: F.C., männl., 9 Jahre

Anamnese

Bereits mit 5 Jahren litt das Kind über einige Monate unter quälenden Hustenattacken, die sich aber nach der Behandlung in einer Klimakammer verloren. Mit 8 1/2 Jahren fiel zum ersten Mal eine geringe Leistungsschwäche auf, die sich in den folgenden Monaten sehr verstärkte, so daß das Kind schon bei den geringsten Anstrengungen, wie z.B. Treppensteigen über eine Etage, Pausen machen mußte, nur noch langsam gehen konnte und unter einer starken Dyspnoe litt. Zusätzlich trat ein rezidivierender anfallsartiger Husten mit Würgen und Luftnot auf, der sich besonders nach Belastungen zeigte. Außerdem litt das Kind unter einer starken Inappetenz und hatte deutlich an Gewicht verloren.

Im gesamten Krankheitsverlauf war es nie zu einer Körpertemperaturerhöhung gekommen, die auf eine infektiöse Genese der Erkrankung hätte schließen lassen können.

Aus der Familienanamnese des Jungen ist bemerkenswert, daß die Großmutter väterlicherseits an Asthma bronchiale, der Vater an Heuschnupfen und der Bruder unter einem endogenen Ekzem litten.

Der Hausarzt hatte die Leistungsschwäche des Jungen unter der Annahme einer allgemeinen Kreislaufschwäche behandelt. Außer einer erhöhten BSG (12/40 n.W.) lagen sämtliche Routinelaborwerte im Normbereich.

Aufnahmebefund

Nach fünfmonatiger Krankheitsdauer erfolgte die Vorstellung in der Pneumologisch-Allergologischen Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf zur Abklärung des Krankheitsbildes. Bei der Aufnahmeuntersuchung fiel eine ausgeprägte Muskelschwäche, eine leichte keilförmige Deformierung des Brustkorbes sowie ein hebender Herzspitzenstoß auf. Die perkutorische und auskultatorische Untersuchung der Lunge ergab keinen pathologischen Befund. Der Versuch einer Belastung durch einen Lauf zu ebener Erde mußte nach 2 Minuten wegen der Leistungsschwäche des Jungen und einer aufgetretenen Lippencyanose abgebrochen werden.
Unter der Verdachtsdiagnose eines allergischen Asthma bronchiale bzw. eines Anstrengungsasthmas wurde das Kind stationär aufgenommen.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Laborbefunde: Durch weitere Untersuchungen ließ sich diese Annahme nicht belegen. Das Gesamt-IgE betrug 25 E/ml und lag damit im Normbereich. Hauttest und RAST brachten negative Ergebnisse. Getestet wurden Gräser, Kräuter, Hausstaub, Hausstaubmilbe, Tierepithelien, Pilze, Hühner- und Milcheiweiß.
In der Elektrophorese fand sich eine relative Vermehrung der γ-Globuline auf 34%. Immunelektrophoretisch ließ sich eine Erhöhung des IgG auf 1930 mg/100 ml (Norm: 600-1200 mg/100 ml) nachweisen. IgA (175 mg/100 ml) und IgM (121 mg/100 ml) zeigten keine pathologisch erhöhten Werte.

Nach einer virusserologischen Untersuchung (KBR) ergab sich der Verdacht auf eine kurz zurückliegende Infektion mit Influenza B und Mykoplasma pneumoniae.

Röntgenbefund: In der Röntgenaufnahme der Lunge ließen sich gering verdichtete Infekthili mit perihilär leicht vermehrter Fleck- und Streifenzeichnung erkennen (s. Abb.14).

Abb.14 Röntgenaufnahme der Lunge eines 9-jährigen Jungen mit exogen allergischer Alveolitis

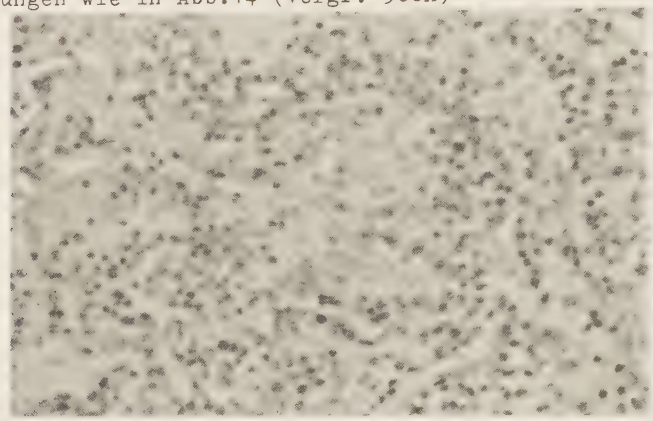
Die Aufnahme zeigt gering verdichtete Infekthili beiderseits mit perihilär vermehrter Fleck- und Streifenzeichnung. Der Befund ist rechts stärker ausgeprägt als links.

Lungenfunktion: Die Vitalkapazität war mit 930 ml bei einem Soll von 2500 ± 200 ml stark erniedrigt. Der Wert der 1-Sekundenkapazität betrug 880 ml (Soll: 2150 ± 150 ml). Eine Erhöhung des bronchialen Strömungswiderstandes fand sich nicht. Bei einer Kontrolle ergaben sich wenig veränderte Werte. Die BSG blieb im pathologischen Bereich (15/37 n.W. und 28/58 n.W.). Eine Lungen- und Kreislauffunktionsprüfung sprach durch den Abfall des arteriellen PO_2 unter mittelschwerer ergometrischer Belastung für eine deutliche Diffusionsstörung. Untersuchungen auf Typ III-Allergien der Lunge ergeben im Ouchterlony-Test einen eindeutigen Nachweis von Präzipitinen gegen Taubenkot-Antigen und fragliche Reaktionen in der Immunelektrophorese und im Ouchterlony-Test gegen Aspergillus fumigatus metab. Antigen und Aspergillus niger.

Histologie: Zur Abklärung des Krankheitsbildes wurde daraufhin eine anteriore Thorakotomie durch den 4. ICR links zur Lungengewebsgewinnung durchgeführt. Dabei war eine vom Lingulasegment bis zur Oberlappenkuppe zunehmende Konsistenzvermehrung festzustellen. Die histologische Untersuchung des gewonnenen Gewebes zeigte sehr ausgedehnte entzündliche Herde, die miteinander konfluierten. Die Alveolen waren mit zellreichem Exsudat ausgefüllt. Die Alveolarsepten wiesen Infiltrate aus Histiozyten, Fibroblasten und Lymphozyten auf. Dazwischen lagen kleinste, rundliche, granulomartige Herde, teils mit Riesenzellen vom Fremdkörpertyp, vereinzelt vom Langhanstyp (s. Abb 15).

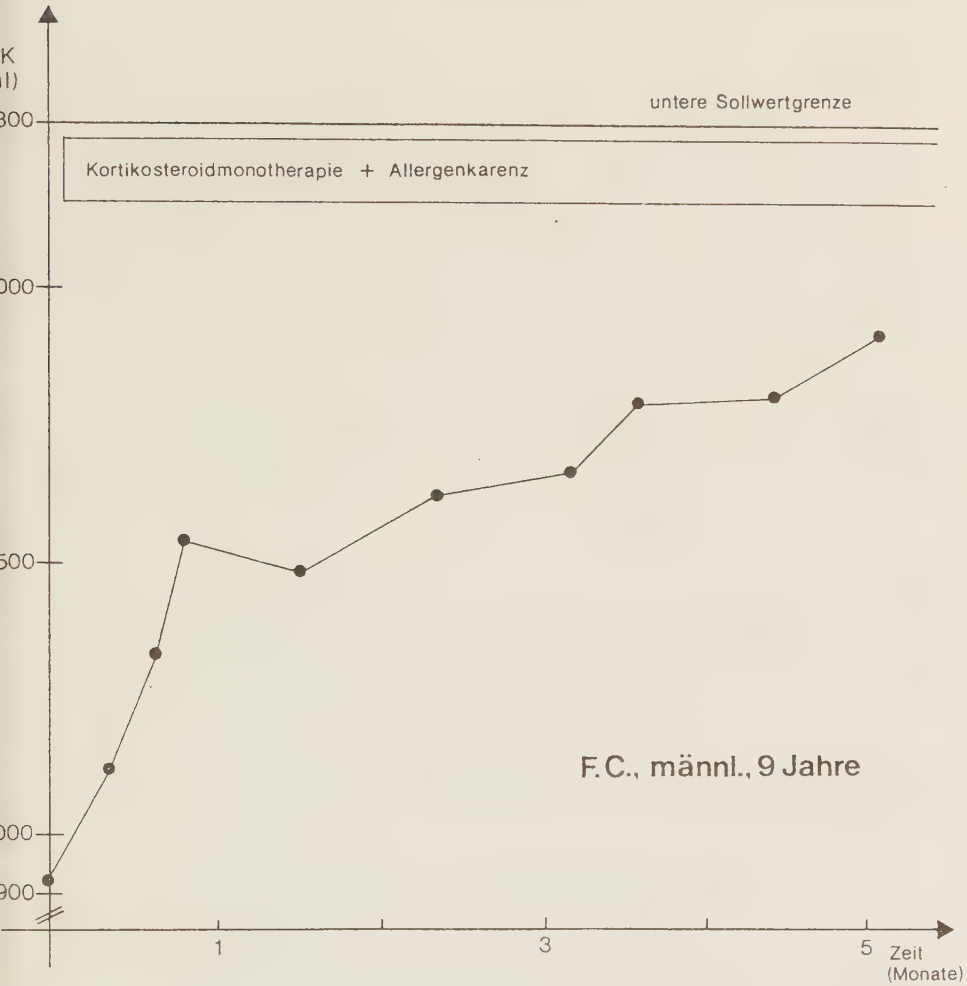
Eine exogen-allergische Genese der Erkrankung durch das Taubenkot-Antigen mußte somit angenommen werden. Eine genaue Überprüfung der Lebenssituation des Jungen ergab, daß er sowohl auf dem Schulhof, in dessen unmittelbarer Nähe sich ein Taubenschlag befand, als auch im häuslichen Garten Kontakt mit dem Taubenkot-Antigen hatte. Ein Wechsel der Schule und der Wohnung wurde dringend angeraten und durchgeführt. Die medikamentöse Therapie erstreckte sich auf eine zunächst hochdosierte Kortikosteroidmonotherapie mit langsamer Reduktion unter die Cushing-Schwellendosis. Unter dieser Therapie besserte sich rasch das klinische Bild des Jungen. Seine körperliche Leistungsfähigkeit erreichte das vor der Erkrankung gewohnte Maß. Die Vitalkapazität stieg letztlich auf einen Wert von 1900 ml (Soll: 2500 ± 200 ml) an. Abb.16 orientiert über den Verlauf der Vitalkapazitätswerte während der Therapie.

Abb.15 Histologisches Schnittbild nach Lungenbiopsie desselben Jungen wie in Abb.14 (Vergr. 300x)



Das Bild zeigt ausgedehnte, miteinander konfluierende entzündliche Herde sowie eine Ausfüllung der Alveolen mit zellreichem Exsudat. Daneben findet sich eine entzündliche Infiltration der Alveolarsepten. Vereinzelt lassen sich auch kleinste, rundliche, granulomartige Herde erkennen.

Abb.16 Verlaufskontrolle der Vitalkapazität bei einem 9 Jahre alten Jungen mit exogen allergischer Alveolitis



Dargestellt ist das Verhalten der Vitalkapazität bei einem 9 Jahre alten Jungen mit einer exogen allergischen Alveolitis. Die Vitalkapazität steigt nach Herausnahme des Kindes aus dem schädlichen Milieu und unter Kortikosteroidtherapie bis nahe an die untere Sollwertgrenze.

Fall 8: K.S., männl., 1o Jahre

Anamnese

Im Alter von 1o Jahren erkrankte der Junge mit den Symptomen Blässe, Kopfschmerzen, Schwäche und Appetitlosigkeit. Laboruntersuchungen zu Behandlungsbeginn zeigten eine Anämie mit einem Hb von 5,3 g/100 ml, die sich normochrom und normocytär verhielt. Außerdem ergaben sich eine geringe Beschleunigung der BSG mit 14/24 n.W., eine Erhöhung der γ-Globuline mit 22,4 rel. Prozent und eine starke Erniedrigung des C_3-Komplements mit 27 mg/dl. Der direkte COOMBS-Test war negativ, das Haptoglobin lag mit 64 mg/dl im unteren Normbereich. Nach dreiwöchiger Krankheitsdauer trat eine Makrohämaturie hinzu; wenig später führte eine Lungenblutung zu einer akuten Ateminsuffizienz, woraufhin der Patient in die Kinderklinik B der Universität Düsseldorf verlegt wurde.

Aufnahmebefund

Der Junge befand sich bei der Aufnahme in einem stark reduzierten Allgemeinzustand und bot Zeichen eines beginnenden Schocks. Die Atemfrequenz betrug 92/min. Es bestand Nasenflügeln und eine paradoxe Atmung. Trotz Gabe von 10 l Sauerstoff über eine Maske klagte der Patient über Luftnot. Bei der Intubation zur Beatmung unter Inhalation von 100% Sauerstoff entleerte sich im Schwall frisches Blut aus dem Tubus.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

Das Vorliegen einer Lungenblutung, einer Makrohämaturie, einer Proteinurie, einer schweren Anämie und einer Hypokomplementämie ließen an ein Goodpasture-Syndrom oder an eine seltene Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes (SLE) denken.

Zur Unterbrechung der Progredienz des autoimmunologischen Prozesses wurde sofort eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie (750 mg/die Prednisolon) für 3 Tage angesetzt. Zusätzlich erfolgte eine Heparinisierung mit 350 E/kg Körpergewicht zur Prophylaxe einer disseminierten intravasalen Gerinnung und die Schockbehandlung mit gewaschenen Erythrozyten.

Laborbefunde: Der Verdacht auf einen systemischen Lupus erythematodes wurde durch den erniedrigten CH 50-Wert (Norm: 100-130 U/ml) auf 50 U/ml und die erniedrigten Werte für C_3 mit 47 mg/dl (Norm: 65-120 mg/dl) und C_4 mit 13,2 mg/dl (Norm: 18-50 mg/dl) erhärtet.

Im weiteren Verlauf konnte die Diagnose durch den Nachweis erhöhter ANA-Titer (1:640 bis 1:1280) und erhöhter Doppelstrang-DNS-Antikörper bis auf Werte von 45 U/ml und durch eine Haut- und Nierenbiopsie gesichert werden. Am vierten Tag nach der Aufnahme erfolgte eine Dosisreduktion der Kortikosteroide auf 2 mg/kg Körpergewicht und nach Diagnosesicherung eine zusätzliche Therapie mit Azathioprin in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht.

Lungenfunktion: Eine Lungenfunktionsprüfung zeigte eine deutliche Erniedrigung der Vitalkapazität auf 1550 ml (Soll: 2540 $\pm$ 450 ml) bei normaler relativer 1-Sekundenkapazität sowie eine erniedrigte Compliance mit 40 ml/cm H_2O (Norm: > 80 ml/cm H_2O). Eine Lungenbiopsie wurde wegen fehlender therapeutischer Konsequenz nicht durchgeführt.

Röntgenbefund: Röntgenaufnahmen des Thorax ergaben diffuse, inhomogene Verschattungen, besonders der rechten Lunge, die sich aber unter der Therapie schnell zurückbildeten (s. Abb. 17,18 und 19).

Die Laboruntersuchungen ergaben innerhalb von 9 Monaten sich normalisierende Werte der Immunglobuline, der Komplementfaktoren C_3 und C_4 und des CH 50. Die ANA-Titer und die Antikörper gegen Doppelstrang-DNS fielen in den Bereich der Norm ab. Auch in der Lungenfunktionsuntersuchung konnten schließlich keine pathologischen Ergebnisse mehr festgehalten werden.

So konnten, da der Junge sich auch subjektiv wohlfühlte, die Kortikosteroide und das Azathioprin nach vorsichtiger, schrittweiser Dosisreduktion abgesetzt werden. Vier Wochen nach Absetzen der Medikamente kam es jedoch zu einem erneuten Abfall der Komplementfaktoren und zu einem Anstieg spezifischer Antikörper, so daß die kombinierte Behandlung Kortikosteroid/Azathioprin wieder aufgenommen werden mußte, um einem Rezidiv vorzubeugen. Es wurden weiterhin engmaschige Kontrollen durchgeführt. Die letzten serologischen Ergebnisse lauteten: CH 50 mit 82 U/ml deutlich erniedrigt; ANA-Titer 1:1280 deutlich erhöht, Doppel-

strang-DNS-Antikörper 4,0 U/ml im Bereich der Norm, C_3 mit 62 mg/dl und C_4 mit 13,6 mg/dl erniedrigt.

Abb.17 u. 18 Röntgenaufnahmen der Lungen eines 10-jährigen Jungen mit einer akuten pulmonalen Hämorrhagie bei systemischem Lupus erythematodes an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

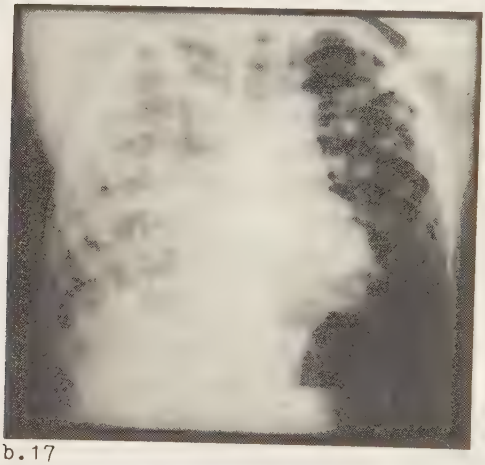


Abb.17

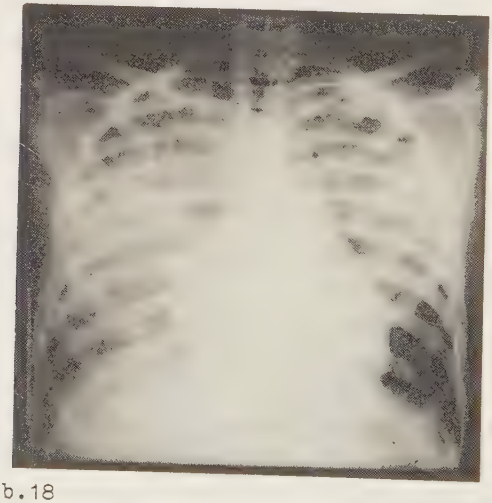


Abb.18

Die Bilder zeigen diffuse inhomogene Verschattungen vorwiegend der rechten Lunge; in Abb.18 schon deutliche Besserung gegenüber dem Vorbefund.

Abb.19 Röntgenaufnahme der Lunge desselben Patienten wie in Abb.17 und 18 nach Abschluß der Therapie

Es ist eine vollständige Rückbildung der diffusen Verschattungen in beiden Lungen eingetreten.

---

* zu Fall 8 siehe auch Literaturverzeichnis 35.

3. Diskussion

Wie die oben geschilderten Fälle zeigen, scheint es nicht immer leicht zu sein, von den geklagten Krankheitssymptomen der interstitiellen Pneumonien auf die richtige Diagnose zu schliessen oder die interstitielle Pneumonie mit in die differentialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen. Hierzu trägt sicherlich die Unterschiedlichkeit der verschiedenen Symptome bei, ebenso die nicht immer gleichartige Zusammensetzung der Symptomenkomplexe. Daß aber gerade auch im Kindes- und Jugendalter an das Vorliegen einer interstitiellen Pneumonie gedacht werden muß, belegt die von PREISS und Mitarbeitern (28) aufgeführte Altersverteilung von 394 Patienten mit progressiver interstitieller Lungenfibrose, die neben Häufigkeitsmaxima im 6. Lebensjahrzehnt (Männer) und im 5. Lebensjahrzehnt (Frauen) eine auffällige relative Häufigkeit der Erkrankung im 1. Lebensjahrzehnt (14%) erkennen läßt.

Die als Hauptsymptom von vielen Autoren (10,13,16,26,28,37) angegebene konstante Dyspnoe tritt nicht immer so in den Vordergrund, wie es nach den prozentualen Angaben in der Literatur zu erwarten wäre. CEGLA (3) gibt für dieses Symptom bei der akuten Verlaufsform der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis (murale Form) eine Häufigkeit von 94% bei der ersten Konsultation an. Für die an der chronisch progredienten Verlaufsform Erkrankten konnte er immer noch eine Häufigkeit von 92% feststellen.

Bei den geschilderten acht Fällen wurde dieses Symptom in fünf Fällen geklagt. Dabei muß erwähnt werden, daß in keinem dieser Fälle die Verdachtsdiagnose allein aufgrund dieser Klage gestellt werden konnte. Vielmehr dauerte es von acht Wochen bis zu zwölf Monaten, in denen sich die Dyspnoe verstärkte und weitere Symptome hinzutraten, bis die Patienten zur Lungenfunktionsdiagnostik vorgestellt wurden. Im Fall 5 wurde sogar eine psychogene Störung mit vegetativer Begleitsymptomatik angenommen, als sich zur Dyspnoe zunehmende Lustlosigkeit, Appetitlosigkeit, zunehmendes Krankheitsgefühl und Apathie einstellten. In einem weiteren Fall zeigte sich eine ähnliche Zusatzsymptomatik mit Abgeschlagenheit und Schulschwierigkeiten. WEINGÄRTNER (37) beschreibt drei von zehn Fällen der interstitiellen Pneumonie im

Kindesalter, bei denen es mehrere Jahre bis zur Stellung der richtigen Diagnose dauerte, und die Kinder teilweise längere Zeit unter falschen Verdachtsdiagnosen in Heilstätten und Kurheimen behandelt wurden. WINTERBAUER und Mitarbeiter (38) geben bei ihren 20 geschilderten Fällen von interstitieller Pneumonie eine Symptomdauer bis zur endgültigen Diagnosestellung durch Lungenbiopsie von einem Monat bis zu 84 Monaten an, wobei der Mittelwert 22,5 Monate betrug.

In der Hälfte der vorgestellten Fälle klagten die Patienten über ein weiteres wichtiges Symptom, nämlich den trockenen Reizhusten ohne Auswurf, der sich aber in keinem Fall als einziges Krankheitszeichen fand und auch bei keinem der Erkrankten als primärer Hinweis auf seine Erkrankung auftrat. CEGLA (3) bezeichnet den Reizhusten als wichtigstes Symptom bei der chronisch progredienten Variante der muralen Form der interstitiellen Pneumonie. HAIN (10) beschreibt den quälenden Husten ohne Auswurf als häufig bei frischen Schüben im Vordergrund stehend.

In seiner Arbeit über die progressive interstitielle Lungenfibrose berichtet PREISS (28) von einer relativen Häufigkeit des Symptoms Husten von 86% bei 345 untersuchten Patienten, wobei die relative Häufigkeit bei akutem Verlauf mit 85% und bei chronischem Verlauf mit 88% angegeben wird. Nach KROIDL (16) sind weitere subjektive Beschwerden, die manchmal geklagt werden, Schmerzen im Thoraxbereich, fieberhafte Zustände und Gewichts- und Kräfteverlust. Bei vorher beschriebenen Fällen waren zweimal Angaben über gehäufte banale, fieberhafte Infekte der oberen Luftwege zu erhalten. Einmal bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Rötelnerkrankung und dem Ausbruch des Hauptsymptoms Husten.

Eine Sonderstellung in der Kasuistik nehmen die Fälle 1,4 und 8 ein. Beim Fall 4 war das Hauptsymptom die ungenügende Gewichtszunahme und das Auftreten weicher Stühle. Außerdem zeigten sich eine leichte periorale Zyanose und später ein zunehmender trockener Reizhusten. Ähnliche Fälle beschreiben IVEMARK und KALLGREN (14) und HILTON (13). Symptome des beginnenden Schocks und die Lungenblutung bestimmten das Bild im Fall 8. Im Fall 1 zeigte sich keinerlei Symptomatik zusätzlich zu den Symptomen der primär chronischen, HLA-B27 positiven Polyarthritis. Hier konnte die Verdachtsdiagnose einer interstitiellen Pneumonie nur aufgrund

einer bei der stationären Krankenhausaufnahme durchgeführten Röntgenaufnahme der Lunge gestellt werden.

COHEN und Mitarbeiter (4) bezweifeln, daß die Veränderungen der rheumatoiden Arthritis und die Lungenveränderungen über denselben Pathomechanismus ablaufen, nehmen aber denselben Immunmechanismus an. ELLMANN und BELL (7) beschrieben als erste zwei Fälle von rheumatoider Arthritis, die durch eine diffuse interstitielle Pneumonie mit Fibrose kompliziert wurden.

Auf die Wichtigkeit der Anamnese weisen besonders die Autoren hin, die sich in ihren Arbeiten mit den exogen allergischen Alveolitiden, die durch Inhalation organischer Stäube ausgelöst werden, beschäftigen (3,8,9,11,39). Schon allein durch die Kenntnis der auslösenden Noxe kann eine kausale Therapie der Erkrankung eingeleitet werden. Eine frühzeitige Erkennung bedeutet somit eine Verhinderung des kaum mehr therapierbaren Spätstadiums mit Lungenfibrose und Cor pulmonale. Ein Beispiel hierfür liefert Fall 7, bei dem es durch Herausnahme des Patienten aus dem schädigenden Milieu (Wohnungs- und Schulwechsel) zu einer deutlichen Besserung des klinischen Bildes und zu einem Anstieg der Vitalkapazität kam.

Besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß es Patienten, die wegen ihrer Erkrankung stationär aufgenommen werden, häufig sehr schnell besser geht, und zwar nicht aufgrund der eingeleiteten Therapie, sondern allein durch den Entzug des Antigens. Wieder in gewohnter häuslicher und beruflicher Umgebung, erleiden diese Patienten sofort schwere Rückfälle. Im akuten Stadium tritt bei einem Teil der Erkrankten eine Latenz zwischen Antigenexposition und Ausbruch der Symptomatik ein, die zwischen vier und fünf Stunden beträgt (39). Die typischen Symptome sind Husten, Dyspnoe und Fieber. Außerdem kommt es zu Allgemeinerscheinungen wie Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen und Inappetenz.

Die chronische Verlaufsform geht mit einer schleichenden Gewebszerstörung einher. Hier kommt es zu keiner so starken Antigen-Antikörperreaktion, als daß die entsprechenden Symptome ausgelöst werden könnten. Allerdings stellt sich häufig starker Gewichtsverlust ein. In diesen Fällen ist die frühzeitige Diagnosestellung besonders schwierig, weil klare anamnestische Hinweise fehlen.

Die Anzahl der erkannten organischen Stäube, die zu einer allergischen Alveolitis führen können, wuchs in den letzten Jahren kontinuierlich und ist sicherlich bei weitem noch nicht vollständig. In Zukunft werden immer mehr interstitielle Pneumonien, die bisher als idiopathisch bezeichnet werden mußten, in ihrer Ätiologie aufgeklärt werden und so durch Allergenkarenz behandelt werden können.

Eine Bedeutung scheint auch die Erhebung der Familienanamnese zu haben. Einerseits können die Antworten auf die entsprechenden Fragen Hinweise auf die bei Familienmitgliedern gemeinsame Exposition gegenüber einem bestimmten Antigen geben, zum anderen wird eine Erkrankungsform angenommen, die vererbt werden kann und autosomal rezessiv übertragen wird (40).

Als das häufigste Zeichen bei der körperlichen Untersuchung der Patienten bezeichnet CEGLA (3) die durch die Sauerstoffuntersättigung des arteriellen Blutes aufgrund der fibrotischen Lungenveränderungen hervorgerufene Zyanose, die sich nach seinen Angaben bei der akuten Verlaufsform in 80% der Fälle, bei der chronisch progredienten Form immerhin noch in 50% der Fälle zeigt. PREISS (28) geht in seiner Häufigkeitsstatistik von einer Zyanosehäufigkeit von 64% aus und hat für den akuten Verlauf 81% und für den chronischen Verlauf 53% festgestellt. Die Zyanose wird unter Umständen erst mit größerer körperlicher Belastung deutlich und verschwindet bei manchen Patienten in Ruhe vollkommen. So trat beim Fall 3 die Lippenzyanose erst nach ein- bis zweiminütiger Laufbelastung zu ebener Erde ein. Ohne Anstrengung war das Kind bei der Aufnahmeuntersuchung unauffällig. Immerhin konnte bei den oben geschilderten Fällen dreimal der Befund einer Zyanose erhoben werden.

In ähnlicher Größenordnung liegen die Angaben für die klinischen Befunde der Tachykardie und der Tachypnoe, die beide als Kompensationsmechanismen gegenüber der verminderten arteriellen Sauerstoffspannung verstanden werden müssen. Zur Tachypnoe kommt außerdem eine deutliche Verringerung der Atemtiefe, so daß durch Tachypnoe mit flacher Atmung ein erhebliches Maß an Atemarbeit gegen den erhöhten elastischen Widerstand der Lunge eingespart werden kann (1). Vier der in der Kasuistik erwähnten Patienten zeigten entweder schon in Ruhe oder bei geringer Belastung die-

ses Phänomen.

Weitere klinische Befunde, die CEGLA (3) angibt, sind Trommelschlegelfinger, wobei dieser Befund bei der chronischen Verlaufsform mit 61% etwa doppelt so oft vorkam wie bei der akuten Verlaufsform, und Zeichen der Herzinsuffizienz wie Lebervergrösserungen, Einflußstauungen und Beinödeme, die bei ca. einem Drittel seiner Patienten zu finden waren. Zu bedenken ist allerdings, daß das Auffinden von Trommelschlegelfingern in keiner Weise spezifisch ist für eine interstitielle Pneumonie, sondern ganz allgemein ein Hinweis darauf, daß der Patient unter einem längerdauernden Sauerstoffdefizit gelitten hat. KROIDL (16) weist darauf hin, daß Trommelschlegelfinger dem faßbaren pulmonalen Befund um Jahre vorausgehen können.

Im vorher dargestellten Krankengut konnte nur in einem Fall ein entsprechender Befund erhoben werden. Hier war die Zeitspanne von den ersten anamnestischen Beschwerden bis zur Aufnahmeuntersuchung mit einem Jahr besonders lang.

Pathognomisch für die interstitielle Pneumonie ist der Auskultationsbefund der Lungen, der am besten beidseits basal zu erheben ist. Für diesen sehr typischen Befund gibt es einige bildhafte Beschreibungen: KROIDL (16) vergleicht die Geräusche mit dem Knistern von Seidenpapier, CEGLA (3) mit dem Öffnen eines Klettverschlusses einer Blutdruckmanschette. Die Geräusche sollen in drei Viertel der Fälle zu hören sein, wobei die akute Verlaufsform überwiegt. Andere Beschreibungen sprechen von feinblasigen, ohrnahen, aber nicht klingenden Rasselgeräuschen. Eine weitere gebräuchliche Bezeichnung für diesen charakteristischen Auskultationsbefund ist der Ausdruck "Sklerosiphonie". Typischerweise am Ende einer tiefen Inspiration kommt es durch die Betonung höherer Frequenzen der Rasselgeräusche zu einem sogenannten "Fibrosequietschen" (3), was mit dem Geräusch eines an einer Flasche reibenden Korkens verglichen werden kann.

In der vorgelegten Kasuistik ließ die Auskultation der Lunge in drei Fällen einen auffälligen Befund erkennen und zwar in besonderem Maße über den basalen Lungenfeldern. Zweimal waren feinblasige Rasselgeräusche zu hören. In einem Fall handelte es sich um grobblasige Rasselgeräusche. Erwähnenswert ist außerdem daß - wie in drei dieser Fälle - laut CEGLA (3) in 21% (chronische Form) bzw. 12% (akute Form) kein physikalischer Lungenbe-

fund zu erheben ist.

Die Bemerkungen zum klinischen Teil, der sich auf Anamnese und körperliche Untersuchung erstreckt, sind hiermit abgeschlossen. Wichtig ist dieser Bestandteil der Diagnostik besonders deshalb, weil seine Ergebnisse die Weichen für die weitere subtilere Diagnostik wie Laboruntersuchungen, Röntgenaufnahmen und Lungenfunktionsprüfungen stellen und somit nicht unerheblich zu einer baldigen Therapie beitragen.

Im folgenden muß über den nächsten Schritt der Diagnostik, nämlich über die röntgenologischen Untersuchungen der Lunge gesprochen werden. In den eigentlich für die Therapierbarkeit des Krankheitsbildes der interstitiellen Pneumonie besonders wichtigen Frühstadien sind die Veränderungen im Röntgenbild der Lunge häufig nur angedeutet und sehr diskret, so daß eine frühzeitige Diagnose oft sehr schwierig zu stellen ist. Dagegen zeichnen sich die kaum noch therapierbaren Endstadien, die Lungenfibrosen, durch ausgeprägtere und deutlichere Veränderungen im Röntgenbild aus. HAIN und Mitarbeiter (10) weisen darauf hin, daß die ätiologische Vielfalt der Veränderungen in der Lunge durch das Röntgenbild nicht adäquat ausgedrückt werden kann und daß es große erscheinungsbildliche Ähnlichkeiten in den Röntgenbefunden des Formenkreises "Alveolitiden und Lungenfibrosen" mit anderen Erkrankungen der Lunge gibt. Verwechslungen kommen vor bei akuten Verläufen der interstitiellen Pneumonie mit der Pleuritis sicca, mit dem Pleuraerguß, mit der exsudativen und miliaren Tuberkulose, der Viruspneumonie, der Sarkoidose, mit den Mykosen, den Bronchiektasien, mit der Bronchitis, der Alveolarproteinose, der Stauungslunge und der Urämielunge. Fehlbewertungen protrahierter Krankheitsverläufe der interstitiellen Pneumonien sind die produktive und cirrhotische Tuberkulose, die Sarkoidose, die Silikose, Bronchiektasien, die Bronchitis, das Alveolarzellcarcinom, die Lymphangiosis carcinomatosa, die Histiocytose X, Speicherkrankheiten und die tuberöse Sklerose.

Den Versuch einer Stadieneinteilung unternimmt HAIN (10), indem er für den Beginn der Erkrankung der interstitiellen Pneumonie keine faßbaren röntgenologischen Veränderungen annimmt, wobei durchaus eine deutliche klinische Symptomatik bestehen kann. Bei einer Mindestgröße von einem Millimeter der Veränderungen beginnt das zweite Stadium und damit die röntgenologische

Darstellbarkeit. Die Bilder reichen von weichen, kleinen oder wolkig-konfluierenden Fleckschatten bis zu streifig-netzartigen, unregelmäßigen Erscheinungen. Schärfer abgegrenzte Strukturen finden sich im Vernarbungsstadium. Auch hier liegen streifige bis netzartige Zeichnungen vor, die in besonders schweren Fällen Hohlraumbildungen einschließen. Diese Hohlräume (honey-combing) haben typischerweise Einzeldurchmesser von 3-10mm. CEGLA (3) unterscheidet Röntgenveränderungen bei der muralen und der desquamativen Form der idiopathisch fibrosierenden Alveolitiden, wobei eine röntgenologische Differenzierung der beiden Formen sehr schwierig erscheint. Er sieht die frühesten Veränderungen bei der muralen Form in einer feinen netzförmigen Streifenzeichnung bzw. in einer milchglasartigen Trübung der Lungenbasen. Mit der Vergröberung der netzartigen Zeichnung, die basal und im Lungenmantel am ausgeprägtesten ist und nach apikal und zentral abnimmt, treten gleichzeitig kleine, im Durchmesser unter 2mm liegende Aufhellungen auf, die zystisch erweiterte Bronchiolen und Alveolen darstellen. Auch CEGLA (3) beschreibt in der weiteren Entwicklung bis zu 1cm große Zysten, die das Stadium der Wabenlunge kennzeichnen. Für das narbige Endstadium erwähnt er als charakteristische Merkmale eine Verlagerung und Verziehung der Pleuraspalten und des Mediastinums sowie ein Höhertreten der Zwerchfelle. Bei der desquamativen Form sollen Pleuraergüsse häufiger vorkommen.

Betrachtet man die bevorzugte Lokalisation der Veränderungen im Röntgenbild, so läßt sich eine gute Übereinstimmung mit dem Auskultationsbefund der Lunge erkennen. Wie das Phänomen der Sklerosiphonie am häufigsten beidseits basal zu auskultieren ist, so finden sich nach PREISS und Mitarbeitern (28) immerhin 32% der Röntgenbefunde ausschließlich in den Unterlappen, wobei dies beim chronischen etwas häufiger als beim akuten Verlauf vorkommt. Bei 49% der untersuchten Patienten fanden sich die Röntgenveränderungen generalisiert. Hierbei überwog der Anteil der akuten Verlaufsform den der chronischen Verlaufsform. Diesen Zahlen gegenüber ist die Lokalisationshäufigkeit in den Ober- und Mittellappen mit 10% bzw. 9% äußerst gering. Eine Untersuchung der Symmetrie der Veränderungen ergab eine deutliche Bevorzugung des beidseitigen Befalls der Lunge. In drei Viertel der Fälle fanden sich die Röntgenveränderungen symmetrisch verteilt, wobei sich

keine Unterschiede zwischen der akuten und der chronischen Verlaufsform erkennen ließen. Eine Betonung der Hili ließ sich in 39% der Fälle finden.

LIVINSTONE und Mitarbeiter (18) verglichen 1964 bei 199 Patienten die pathologisch-anatomischen Befunde mit den Röntgenbefunden. Es fand sich eine Korrelation zwischen dem histologischen Schweregrad und den röntgenologischen Veränderungen. Mit zunehmendem Schweregrad der röntgenologischen Veränderungen stieg auch der Schweregrad der schwerwiegenden histologischen Veränderungen kontinuierlich von 0% auf 95% an. Auffällig war jedoch, daß die 95 Patienten mit niedrigem Schweregrad in der röntgenologischen Beurteilung nur zu ca 42% auch niedrige histologische Schweregrade aufwiesen. Daraus läßt sich schließen, daß es kaum möglich ist, über die Beurteilung des Röntgenbildes der Lunge auf das Ausmaß der Zerstörung der Lungenstruktur zu schließen. Wollte man auf die Entnahme von Lungenbiopsien und deren histologische Untersuchung verzichten, wäre dieser Rückschluß allerdings eine unabdingbare Voraussetzung. Da LIVINGSTONE und Mitarbeiter (18) weiter fanden, daß die Verteilung der histologischen Schweregrade bei der akuten und chronischen Verlaufsform annähernd gleich ist, läßt die Histologie keine Aussage über den Verlauf und die Prognose der Krankheit zu.

In keinem der hier zur Diskussion stehenden Fälle ließ sich überhaupt kein krankhafter Röntgenbefund erheben. Es fanden sich sechsmal geringgradige Veränderungen. In zwei Fällen mußte der Befund sogar als schwerwiegend eingestuft werden. Hier gab auch einmal das Röntgenbild den ersten Hinweis auf das fibrotische Geschehen in der Lunge. Auch hier konnte man wie PREISS (28) eine Bevorzugung des generalisierten Befalls der Lunge feststellen. Jeweils einmal fanden sich die Veränderungen allein im Oberfeld und im Unterfeld. Überzufällig häufig war eine Lungenseite stärker betroffen. Nur zweimal zeigte sich ein symmetrischer Befall. Bei der Hälfte der Patienten waren die Hili auffällig betont, was inetwa den Zahlenangaben von PREISS (28) entspricht (39% bei allen Patienten, 45% bei der akuten Form, 35% bei der chronischen Verlaufsform).

Die prinzipiellen physiologischen Veränderungen sehen BENSON und HUGHES (2) in der Verringerung der Vitalkapazität und der Totalkapazität der Lunge, einer verminderten Diffusionskapazität,

einer reduzierten Compliance, einem ansteigenden Atemminutenvolumen sowie einer arteriellen Sauerstoffuntersättigung, besonders bei Belastung. Sie benutzten allein die Messung der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität zur Überwachung von 10 Patienten in ihrer Lungenfunktionsstudie, weil hierdurch einerseits objektive Meßdaten zur Verfügung standen, um den Krankheitsverlauf zu beobachten, zum anderen aber auch diese Meßmethoden relativ einfach durchführbar und für den Patienten wenig belastend waren.
Ebenso betrachtet ARZT (1) als typisch für das Funktionsbild einer Lungenfibrose die Reduktion der ventilierbaren Volumina, die durch einen Atemfrequenzanstieg eine einigermaßen gute Kompensation erfährt, so daß eine ausreichende Volumenförderung zustande kommt. Daneben ist die Sekundenkapazität entsprechend der Vitalkapazität reduziert. Infolgedessen zeigt der Wert der relativen Sekundenkapazität keine größeren Änderungen. Zur Routinediagnostik reichen nach ARZT (1) die Messungen dieser beiden Größen durchaus aus. Sie scheinen ihm aber gerade in Verdachtsfällen wegen der Überschneidung in Grenzgebieten zur Auswertung zu unsicher zu sein. Hier hätten genauere Methoden wie die Messung der Diffusionskapazität und der spezifischen Compliance, die als sichere Diagnosemethoden angesehen werden, den Vorrang. Die Vitalkapazität gab in den sieben geschilderten Fällen, in denen ihr Wert gemessen werden konnte, einen ausreichenden Hinweis auf das Vorliegen einer restriktiven Ventilationsstörung. Die Werte lagen alle 40% oder mehr unter dem mittleren Sollwert. In allen Fällen konnte durch die Messung der 1-Sekundenkapazität und der Berechnung der relativen 1-Sekundenkapazität eine obstruktive Komponente der Erkrankung ausgeschlossen werden. Die Werte der relativen 1-Sekundenkapazität (in Prozent der Vitalkapazität) lagen zwischen 70 und 100%. Entsprechend zeigten die Ergebnisse der Messung des bronchialen Strömungswiderstandes (Resistance R_t) keinen pathologischen Befund. MIDWINTER und Mitarbeiter (22) fanden in ihrer Fallstudie über die histologisch gesicherte, diffuse interstitielle Lungenfibrose eines 13 Jahre alten Jungen eine ähnlich deutliche Erniedrigung der Vitalkapazität (VK 950 ml bei einem Soll von 2500 ml). Auch sie sahen keinerlei Hinweis auf eine exspiratorisch-obstruktive Komponente.

Ein typisches Spirogramm einer schweren restriktiven Lungenerkrankung bringt ARZT (1) in seinem Aufsatz über Lungenfunktionsstörungen bei Fibrosen und findet darin eine VK von 1170 ml bei einem Sollwert von 2830 ml. Auch hier zeigt sich die relative 1-Sekundenkapazität im Bereich der Norm.

Eine Herabsetzung der Vitalkapazität, die im günstigsten Fall 50% des Normwertes und im ungünstigsten nur 23% betrug, beobachtete WEINGÄRTNER (37) bei 10 Kindern mit diffuser interstitieller progressiver Lungenfibrose. Zusätzlich dazu stellte er eine deutliche Erniedrigung des Atemstoßtestwertes nach TIFFENEAU fest, der in zwei Fällen sogar nur 34% betrug. Er schloß aus diesen Untersuchungsergebnissen, die eine restriktive, teilweise in geringerem Maße auch eine obstruktive Form der Ventilationsstörung anzeigten, sowohl auf einen Verlust an ventilationsfähigem Lungenparenchym als auch auf eine Erhöhung des respiratorischen Strömungswiderstandes, die vielleicht durch eine spastische Bronchitis bedingt sei. Dagegen solle es, wie ARZT (1) ausführt, nur in einigen und fortgeschrittenen Fällen von Lungenfibrosen auch zu Atemwegsobstruktionen kommen, möglicherweise durch Abknicken der Bronchien bei forcierter Atmung. Die arterielle Sauerstoffspannung kann laut ARZT (1) bei Fibrosekranken zunächst in Ruhe normal sein, aber unter Belastung absinken. Bei in Ruhe und bei Arbeit meist gesteigertem Atemminutenvolumen kommt es, wahrscheinlich durch Erhöhung des physiologischen Totraumes, nicht zum Absinken des arteriellen Kohlendioxyds. Die Reduktion der arteriellen Sauerstoffspannung in späteren Stadien führt ARZT (1) einerseits auf einen Blut-Shunt in perfundierten aber unterventilierten Lungenbezirken, andererseits auch auf einen alveolaren Blockmechanismus zurück.

CEGLA (3) betont, daß die Funktionsanalyse gegenüber der Röntgenuntersuchung der Lunge, den Laboruntersuchungen, der Anamnese und selbst der pathohistologischen Untersuchung eines Lungenbiopsats die verläßlichste Methode der Graduierung des Schweregrades der Erkrankung sei. Ebenso sei die Lungenfunktionsanalyse der wichtigste Parameter für die Beurteilung des Therapieerfolges.

Bei den idiopathisch fibrosierenden Alveolitiden spielen laborchemische Untersuchungen trotz der Erweiterung des Untersu-

chungsspektrums besonders auf immunologischem und autoimmunologischem Gebiet nur eine untergeordnete Rolle. So kann kein pathognomischer Laborbefund der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis erhoben werden. Immerhin läßt die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit eine Unterscheidung zwischen dem akuten entzündlichen Stadium und dem fibrotischen Stadium zu.

MORR und VON WICHERT (25) geben an, daß in 40% der Fälle von idiopathisch fibrosierender Alveolitis in der Elektrophorese eine Gammaglobulinvermehrung zu finden sei und außerdem in der Immunelektrophorese in 60% der Fälle eine Vermehrung von IgG, IgA oder IgM. Blutbild- und Sputumuntersuchungen ergäben keinen krankhaften Befund. Entsprechend fanden MEIER-SYDOW und Mitarbeiter (19) IgA- und IgG-Erhöhungen bei diesem Krankheitsbild. CEGLA (3) konnte bei seinen Untersuchungen lediglich eine IgG-Erhöhung feststellen. Die Werte für IgM, IgA, IgE sowie für das Komplement C_3 lagen bei ihm im Normbereich. Keine Abweichungen von der Norm zeigten das α_2-Makroglobulin, das Coeruloplasmin und das Transferrin. Das α_1-Antitrypsin ließ eine geringgradige Erhöhung erkennen.

Bei den in der Kasuistik beschriebenen Patienten sah man in drei Fällen eine Veränderung des IgG-Wertes, in vier Fällen eine Erhöhung der Werte für IgA und IgM. Nur in Einzelfällen waren das Coeruloplasmin, das Haptoglobin, das α_2-Makroglobulin, das α_1-Antitrypsin sowie das CRP erhöht. Veränderungen der Komplement- oder IgE-Werte fanden sich in keinem dieser Fälle. Rheumafaktoren, die CEGLA (3) in 15% seines Krankheitsgutes fand, ließen sich dagegen nur einmal feststellen, antinukleäre Faktoren zweimal (CEGLA (3) bei 41% seiner Patienten). MORR und VON WICHERT (25) behaupten, daß antinukleäre Faktoren bei ca 35% aller Patienten mit kryptogenetisch fibrosierender Alveolitis nachgewiesen werden können und bei der exogen allergischen Alveolitis so gut wie nie auftreten. Rheumafaktoren könnten in 50% der Fälle von Patienten mit diffuser interstitieller Lungenfibrose demonstriert werden und dies vor allem in der ersten Phase der Erkrankung. Einmal traten im vorgestellten Krankengut Antikörper gegen glatte Muskulatur auf, bei zwei Patienten Autoantikörper gegen Lungengewebe. Die Bestätigung der Verdachtsdiagnose systemischer Lupus erythematodes gelang im Fall 8 durch den Nachweis

hoher Antikörpertiter gegen native Doppelstrang-DNS. Auf die Bedeutung des Auftretens von Antikörpern gegen native Doppelstrang-DNS beim systemischen Lupus erythematodes weisen MITRENGA und SCHUMACHER (23) hin. Sie fanden eine Häufigkeit von 80-95%. Daneben treten andere immunologische Befunde wie Vermehrung von IgG (60-80% aller Fälle), LE-Zellphänomen (60-80%), Komplementverminderung (75%) und positive Rheumafaktoren (20-25%) in ihrer Bedeutung zurück.

Gegenüber dem systemischen Lupus erythematodes muß das Pseudo-Lupus-Syndrom abgegrenzt werden, das überwiegend medikamentös insbesondere durch das Medikament Venopyronum, aber auch durch D-Penicillamin ausgelöst wird. Hierbei sind antimitochondriale Antikörper obligat zu beobachten (SCHUFF und BERG (32)). Diese Beobachtung machte man im Fall 3, bei dem es unter der D-Penicillamintherapie neben dem Auftreten antimitochondrialer Antikörper zu einer starken Proteinurie kam, und unter der Annahme eines Pseudo-Lupus-Syndroms die D-Penicillamintherapie abgebrochen werden mußte.

Einen viel höheren Stellenwert als bei der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis nehmen die Laboruntersuchungen in der Diagnostik der exogen allergischen Alveolitis ein. Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis spezifischer präzipitierender Antikörper mit Hilfe der Agargeldoppeldiffusionstechnik nach OUCHTERLONY (27) im Serum des Patienten. Der Nachweis entsprechender Präzipitine beweist nach MORR und VON WICHERT (25) eine Exposition des Patienten gegenüber dem Allergen. Eine sichere Diagnose wäre somit bei entsprechender klinischer Symptomatik möglich. Sie weisen auch auf die Möglichkeit inhalativer Provokationstests bei Nachweis von Präzipitinen mit zweifelhafter klinischer Symptomatik hin, deren Anwendung aber auch große Gefahren in sich birgt. Der Nachweis präzipitierender Antikörper kann nach MORR, HAIN und VON WICHERT (24) falsche positive Ergebnisse liefern, da eine Korrelation zur Manifestation nicht in allen Fällen gegeben ist. Sie untersuchten die Seren von 277 Patienten, bei denen sich aufgrund der Anamnese oder des klinischen und röntgenologischen Erscheinungsbildes der Verdacht auf das Vorliegen einer exogen allergischen Alveolitis ergeben hatte und fanden in 16 Fällen entsprechend 5,8 % präzipitierende spezifische Anti-

körper gegen Mikropolyspora faeni (1,8%) und in 38 Fällen gegen Vogelproteine (13,7%). Es zeigte sich hierbei eine enge Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und anamnestischen Angaben einerseits und den positiven Laborbefunden andererseits. Auch GEISLER und Mitarbeiter (9) sahen bei ihrem Patienten, der klinisch eine deutliche restriktive Ventilationsstörung erkennen ließ, seit vielen Jahren mit Tauben umging und bei dem somit der Verdacht einer Vogelhalterlunge bestand, bei der Serumuntersuchung im Agargeltest Präzipitationsbanden gegen Taubenserum und -kot.

In dem hier beschriebenen Krankengut wurde mit Hilfe der Agargeldoppeldiffusionstechnik nach OUCHTERLONY (27) und der Immunfluoreszenztechnik der Nachweis präzipitierender spezifischer Antikörper zu führen versucht. In zwei Fällen gelang allein der Nachweis von Antikörpern gegen Aspergillus fumigatus im Immunfluoreszenztest. Drei weitere Fälle zeigten keinen pathologischen Befund. Zweimal gaben die Untersuchungen Ergebnisse, die mit dem Vorliegen einer Typ-III-Allergie der Lunge vereinbar gewesen wären, ohne daß sich allerdings in diesen Fällen anamnestische Hinweise über den Kontakt mit den entsprechenden Allergenen erhalten ließen. In dem einen Fall (Fall 3) ließen sich im OUCHTERLONY-Test Präzipitationsbanden gegen Mikropolyspora faeni, Aspergillus fumigatus und Tauben- und Wellensittich-Antigene erkennen. Zusätzlich ergab der Immunfluoreszenztest erhöhte Antikörpertiter gegen Aspergillus fumigatus und einige thermophile Aktinomycesarten. Der andere Fall ließ den Verdacht einer Aspergillose zu (OUCHTERLONY: Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus nidulans; IFT: Aspergillus fumigatus und Mikropolyspora faeni). Hier zeigte auch das Lungenbiopsat Veränderungen im Sinne einer exogen allergischen Alveolitis (Fall 2). Im Fall 7 sprachen sowohl die Anamnese (Antigenkontakt) als auch die Ergebnisse des OUCHTERLONY-Tests (Nachweis von Präzipitinen gegen Taubenkot-Antigen) für das Vorliegen einer Typ-III-Allergie der Lunge. Hier fand sich auch eine stärkere Erhöhung des IgG (1950 mg/100ml) sowie eine Beschleunigung der BSG auf maximal 28/55 n.W. Auf die Bedeutung der BSG-Beschleunigung bei Patienten mit exogen allergischer Alveolitis weisen SENNEKAMP und Mitarbeiter (34) hin, die 113 beschwerdefreie aktive Taubenzüchter mit 29 an

Vogelhalterlunge erkrankten Patienten bezüglich ihrer Gammaglobulinspiegel und der BSG verglichen. Sie stellten dabei fest, daß die BSG viel deutlicher zwischen den Patienten mit allergischer Alveolitis und gesunden Antikörperträgern unterscheiden läßt als die Immunglobulinspiegel.

Man unterscheidet - wie in Teil 1 schon angemerkt - bei der feingeweblichen Untersuchung von Lungenbiopsien zwei Typen von interstitiellen Pneumonien:

1. die granulomatösen oder exogen allergischen Alveolitiden,
2. die kryptogen fibrosierenden Alveolitiden; hinzu kommt
3. die interstitielle Fibrose, die den gemeinsamen Endzustand der unter 1. und 2. genannten Formen darstellt.

Das histologische Hauptcharakteristikum der exogen allergischen Alveolitis ist nach KAPANCI und JACOT-DES-COMBES (15) das Vorhandensein von epitheloiden Granulomen, die keine Tendenz zur Nekrose oder Sklerose zeigen. Gebildet werden diese Granulome von Makrophagen, Epitheloidzellen, vielkernigen Riesenzellen, zahlreichen Pneumozyten und manchmal einigen vielkernigen Eosinophilen. KAPANCI und JACOT-DES-COMBES (15) fanden bei ihrer Untersuchung von 119 chirurgischen Lungenbiopsien die Granulome am häufigsten unter der Schleimhaut der Bronchien und Bronchiolen lokalisiert und wiesen auf die Gefahr der Lumenobliteration nach Schleimhautulceration und Organisation des Exsudats hin. Sie fanden außerdem eine plurifokale und disseminierte Verteilung der histologischen Veränderungen, wobei diese Veränderungen in den zentrolobulären Regionen am ausgeprägtesten waren.
Die diffuse alveoläre Fibrose, die den Endzustand jeder Alveolitis darstellt, ist gekennzeichnet durch eine Proliferation der Fibroblasten mit massiver Ablagerung von kollagenen Fasern in den Alveolarsepten, wobei die Alveolen klein, abgerundet oder unregelmäßig konstruiert aussehen (15). VON WICHERT (39) weist darauf hin, daß die durch zelltoxische Substanzen, zum Beispiel Nitrofurantoin, bedingte Alveolitis morphologisch der desquamativen Form, wie sie ebenso bei der kryptogenetisch fibrosierenden Alveolitis beobachtet wird, entspricht. Dagegen betrachten SCADDING und HINSON (31) die durch Zelltoxine hervorgerufene desquamative Form als eine Entwicklungsphase der fibrosierenden Alveolitis, da die desquamative Form mit der mehr fibrosierenden muralen Form in einer Gewebsprobe vorkommen kann. In Fällen,

in denen die interstitielle Pneumonie mit einer rheumatoiden Arthritis vergesellschaftet ist, können in ca 50% der Fälle histologisch neben den Veränderungen, die in der Regel den kryptogenetisch fibrosierenden Alveolitiden entsprechen, in der Lunge auch Rheumaknötchen nachgewiesen werden. Im Fall 1 einer interstitiellen Pneumonie mit rheumatoider Arthritis gelang dieser Nachweis nicht. Die Lungenveränderungen folgen meist den Veränderungen der Arthritis. Sie können aber auch in 15% der Fälle diesen vorausgehen, wobei eine Parallelität zwischen der Schwere der Veränderungen in der Lunge und der im Skelettbereich nicht besteht.(40).

Bei der diffusen fibrosierenden Alveolitis unterscheidet HEARD (12) ein frühes Stadium mit Verdickung der Alveolarwand, wobei nur eine kleine Menge zusätzlichen Retikulins und Kollagens neben der ausgeprägten lymphozytären Infiltration vorhanden ist, und ein spätes Stadium. Fortgeschrittene Stadien sind nach ihm gekennzeichnet durch massierte, dichte Kollagenfasern,eine nur noch kleine Anzahl von Lufträumen, die mit kubischem oder abgeflachtem Epithel ausgekleidet sind, und durch Makrophagen und Riesenzellen in diesen Lufträumen.

Der Verdacht auf eine exogen allergische Genese der Erkrankung konnte in drei der vorgestellten Fälle geäußert werden und zwar aufgrund der vorhandenen Granulombildung und des Auftauchens von Riesenzellen. Auch war, wie für die exogen allergische Alveolitis beschrieben, eine Kollagenfaservermehrung nicht festzustellen. Allerdings entsprachen nur in einem dieser beiden Fälle die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen den histologischen Ergebnissen. Bei einem weiteren Kind (Nr.2), bei dem nach der Labordiagnostik der Verdacht auf das Vorliegen einer exogen allergischen Alveolitis geäußert werden mußte, bestätigte die histologische Untersuchung des Lungenbiopsats die Verdachtsdiagnose nicht. Es konnte allein das Vorliegen einer chronisch interstitiellen Pneumonie ohne eine wesentliche Bindegewebsvermehrung festgestellt werden.

In dem einen Fall (Nr.3), in dem sowohl die Laborchemie als auch die Histologie für die exogene Auslösung der Erkrankung sprachen, fanden sich außerdem Lymphfollikel im Interstitium sowie vereinzelt alveoläres Exsudat. Die Befunde deuteten auf das Vorliegen der desquamativen Form der idiopathisch fibrosie-

renden Alveolitis hin, ohne daß sie wegen ihrer geringen Ausprägung als beweisend hätten angesehen werden können.

Bei zwei Patienten (Nr.4 und 5) mußte ein fortgeschrittenes Stadium der interstitiellen Pneumonie angenommen werden, da eine diffuse Vermehrung der kollagenen Fasern bestand und sich somit schon das Bild einer stärkeren Lungenfibrose ergab. Die Vermutung konnte auch schon aufgrund der besonders starken Krankheitssymptome und des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten bei der stationären Aufnahme geäußert werden. Ebenso lag in einem dieser Fälle die Vitalkapazität bei 22% des Sollwertes.

Wie schon erwähnt ließen sich im Fall 1, bei dem eine rheumatoide Arthritis durch das Vorliegen einer interstitiellen Pneumonie kompliziert wurde, keine Rheumaknötchen im histologischen Präparat erkennen. Vielmehr zeigte sich das typische Bild der desquamativen Form der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis mit einer Desquamation von Pneumozyten und dichten Ansammlungen von Lymphozyten, die sich besonders um die Bronchiolen herum fanden. Eine deutliche Kollagenfaservermehrung, wie sie für die murale Form der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis typisch ist, fand sich nicht. Wegen der auf das vier- bis sechsfache verbreiterten Alveolarsepten mußte von einer erheblichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion gesprochen werden.

Der Erfolg der Therapie bei den interstitiellen Pneumonien ist niemals sicher vorauszusagen, so daß die Wirksamkeit jedes verabreichten Medikamentes und jeder Medikamentenkombination bei jedem einzelnen Patienten durch engmaschige Kontrollen bezüglich der klinischen Symptomatik, des Röntgenbildes der Lunge und der Lungenfunktionswerte zu überprüfen ist. Einen grundsätzlichen Unterschied zwischen den exogen ausgelösten und den idiopathischen interstitiellen Pneumonien gibt es in diesem Punkte nicht. Bei der exogen allergischen Alveolitis hat der Therapeut jedoch bei Kenntnis des auslösenden Antigens den Vorteil, durch konsequente Ausschaltung der aktuellen Noxe eine kausale und damit äußerst wirksame Therapie zu betreiben. Darauf, daß dieses Vorgehen bei beruflich bedingten allergischen Alveolitiden nicht immer möglich ist, weist NOLTE (26) hin. Er erwähnt die schwierige Expositionsprophylaxe bei Landwirten mit Farmerlunge, die ihre Existenz durch einen Berufswechsel häufig bedroht sehen und bei

denen man sich im Einzelfall mit Palliativmaßnahmen zu begnügen hat. Unter Umständen kann durch eine frühzeitige Herausnahme des Patienten aus dem schädigenden Milieu und unter der Voraussetzung, daß noch keine Fibrosierung im histologischen Bild erfolgt ist, eine restitutio ad integrum erzielt werden. Sind die fibrotischen Umbauvorgänge jedoch fortgeschritten, so läßt sich eine medikamentöse Therapie nicht umgehen.

Als wirksame Mittel zur Bekämpfung von Typ-III-Erkrankungen der Lunge benutzt NOLTE (26) die Kortikosteroide, die zu einer Kupierung bzw. einer Rückbildung der histologischen Veränderungen führen können. Für akute Formen der exogen allergischen Alveolitis gibt er die Empfehlung einer nur wenige Tage dauernden hochdosierten Kortikoidtherapie mit 1 mg Prednisolonäquivalent pro kg Körpergewicht, während er bei subakuten und chronischen Formen eine längerfristige Kortikoidbehandlung unternimmt, wobei der Versuch gemacht werden sollte, durch zusätzliche lokale Aerosoltherapie mit der täglichen Inhaltion von 4x150 µg Beclometasondipropionat die erforderliche orale Kortikoiddosis unter die Cushing-Schwellendosis (10-15 mg Prednison/d bei Erwachsenen) zu reduzieren.

Auch bei den idiopathischen interstitiellen Pneumonien und Fibrosen der Lunge kommen die Kortikosteroide zum Einsatz. DIERKESMANN und Mitarbeiter (6) berichten, daß der histologische Befund Hinweise darauf gibt, ob eine Therapie mit Kortikosteroiden erfolgversprechend ist oder nicht, und sie verweisen darauf, daß besonders bei der desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP) in einem erheblichen Prozentsatz durch Monotherapie mit Kortikosteroiden rasche, eindrucksvolle subjektive und zum Teil auch objektive Besserungen erreicht werden. Ebenso seien bei anderen Formen diffuser fibrosierender Lungenprozesse positive Ergebnisse zu erzielen, wie bei der lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP) und bei der vorweigend plasmazellulären interstitiellen Pneumonie. Bei der gewöhnlichen Form der interstitiellen Pneumonie (UIP), die der muralen Form der fibrosierenden Alveolitiden nach SCADDING und HINSON (31) entspricht, sei häufig keine therapeutische Wirkung zu erzielen. Dennoch sollten auch, um eine Progredienz der Krankheit zu verhindern, Kortikosteroide bei dieser wohl am häufigsten anzutreffenden Form versucht werden. DIERKESMANN und Mitarbeiter (6) empfehlen eine

initial hohe Dosierung der Kortikosteroide mit langsamer Reduzierung.

CEGLA (3) schenkt der Monotherapie mit Kortikosteroiden nicht sein Vertrauen. Zwar wäre von ihr aufgrund ihrer antiexsudativen und antiproliferativen Eigenschaften ein ausgesprochen positiver Effekt zu erwarten, jedoch seien seine Erfahrungen mit dieser Therapie enttäuschend gewesen. Er erklärt dies mit einer Reihe von Nebenwirkungen, die das Kortison auf die Bindegewebselemente ausübt. Erstens begünstigten die Kortikosteroide eine Abnahme des neutralsalzlöslichen Kollagens zugunsten des unlöslichen, stärker quervernetzenden Kollagens, was wiederum zu einer vorzeitigen Reifung des kollagenen Bindegewebes mit Erstarrung und Schrumpfung führe. All diese Veränderungen hätten schließlich eine Erhöhung des Deformationswiderstandes, ein Abdrücken einzelner Alveolen, eine Verziehung der Alveolartextur und eine Verengung des Kapillarlumens zur Folge. Dazu käme eine Hemmung der Phagozytosetätigkeit der Alveolarmakrophagen, was das Krankheitsbild im Sinne einer nicht gelösten Pneumonie weiter chronifiziere und verschlechtere.

DIERKESMANN und Mitarbeiter (6) weisen auf einen anderen negativen Aspekt der Kortikosteroidtherapie hin, nämlich, daß bei einer Reduzierung der Dosis das ursprüngliche Krankheitsbild wieder entstehen, und es sogar zu einer Beschleunigung des ungünstigen Verlaufs kommen kann.

WEINGÄRTNER (37) dagegen berichtet von durchaus positiven Erfahrungen bei der Behandlung von 10 Kindern und Jugendlichen mit Kortikoiden. Er konnte mit laufenden kleinen Dosen gerade an der Grenze der Wirksamkeit nicht nur eine subjektive Besserung der Patienten, sondern auch eine echte Zunahme der Vitalkapazität erzielen. Als Therapieempfehlung gibt er an, mit initial hohen Dosen von 2 mg/kg Körpergewicht Prednison zu beginnen, um dann langsam die Dosis bis zu einer Gesamtmenge von 5-10 mg Prednisonäquivalent/die zu reduzieren.

Eine weitere Möglichkeit zur Therapie der idiopathisch fibrosierenden Alveolitis entwickelten MEYER-SYDOW und Mitarbeiter (20) 1970 wegen der schlechten Erfahrungen mit der Kortikosteroidmonotherapie. Sie besteht darin, Azathioprin und Kortison zu kombinieren, was einen synergistischen Effekt hat. Das

Azathioprin, das durch Störung der Nukleotid- und Proteinsynthese die Aufbaurate der Peptidketten verlangsamt, ist geringgradig spezifischer als das Kortison, das sämtliche Funktionen dosisabhängig gleichmäßig hemmt. Die Dosisempfehlung für diese Therapie von CEGLA (3) lautet: Beginn mit 40 mg Prednisolon/die, das innerhalb von 8-12 Wochen allmählich auf eine Erhaltungsdosis von 5-10 mg/die reduziert wird. Die Azathiopringabe beginnt mit 3 mg/kg Körpergewicht. Die Reduktion erfolgt innerhalb von 8-12 Wochen auf 2 mg/kg Körpergewicht. Mit diesem Therapieschema konnte er bei 75% seiner Patienten, die vorher eine deutliche Progredienz der Erkrankung aufwiesen, Besserung bzw. einen gleichbleibenden Vitalkapazitätswert erzielen. Bei 50% der behandelten Patienten konnte er eine Zunahme der Vitalkapazität um mehr als 15% erreichen. CEGLA (3) schließt daraus, daß sich die Kombinationstherapie im Vergleich zu den Erfolgsquoten der Kortikosteroidmonotherapie (8% bzw. 16% röntgenologische bzw. funktionelle Besserungen) als überlegen erweist.

In dem Fall eines Patienten mit interstitieller Pneumonie und rheumatoider Arthritis, den COHEN und Mitarbeiter (4) beschreiben, wurde nach erfolgloser Kortikosteroidmonotherapie Azathioprin verabreicht, was bei einer Dosis von 100 mg/die innerhalb von 4 Wochen zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes mit einer Steigerung der Vitalkapazität von 210 ml auf 1170 ml führte.

Andere Autoren versuchten die Kombination von Prednison mit weiteren Immunsuppressiva. So kamen Kombinationen von Prednison und Cyclophosphamid (WEESE und Mitarbeiter (36)) sowie von Prednison, Cyclophosphamid und Vincristin (MEURET und Mitarbeiter (21)) mit teilweise gutem Erfolg zum Einsatz. Von ebenfalls guten Erfolgen mit einer Kombinationstherapie von D-Penicillamin und Prednisolon berichtet CEGLA (3), wobei er für das Prednisolon das gleiche Dosierungsschema wie in der Kombinationstherapie mit Azathioprin wählt. Das D-Penicillamin verabreicht er in einer Dosis von 3,6 g/die über 3-4 Monate. Allerdings traten bei 50% seiner so behandelten Patienten Nebenwirkungen auf, die in zwei Fällen zum Therapieabbruch zwangen. Folgende Nebenwirkungen sah CEGLA (3) bei seinen Patienten: Leukopenie, Magenunverträglichkeit, Proteinurie, Allergie, Haarausfall, Wundheilstörungen, Neuritis und Geschmacksstörungen. Zu erwähnen ist

auch das durch D-Penicillamin induzierte Pseudo-Lupus-Syndrom (MITRENGA und SCHUMACHER (23)), das bei einem Patienten zum Therapieabbruch zwang. Einen besonderen Vorteil der Kombination D-Penicillamin/Prednisolon sieht SCHULZ (33) darin, daß der Effekt der vorzeitigen Kollagenreifung der Kortikosteroide durch das D-Penicillamin aufgehoben wird. Er nimmt nach einem langsamen Einschleichen eine Maximaldosis von 1,8 g/die D-Penicillamin an, die wegen der häufigen und dosisabhängigen Toxizität niedriger liegt als bei CEGLA (3). Er weist darauf hin, daß schwerwiegende Nebenwirkungen durch engmaschige Laborkontrollen frühzeitig erfaßt und durch frühzeitigen Therapieabbruch vermieden werden können und bewertet den Einsatz von D-Penicillamin trotz des hohen Überwachungsaufwandes und der Nebenwirkungsfrequenz gerade auch wegen einer sonst fehlenden Beeinflussungsmöglichkeit der pulmonalen Fibrose durchaus positiv. Wegen des Pyridoxinantagonismus des D-Penicillamins sind alle Behandlungsschemata mit einer Substitution von Vitamin B_6 verbunden.

Bei den beschriebenen Fällen wurde zunächst grundsätzlich versucht, mit einer Kortikosteroidmonotherapie den Zustand der Patienten, die klinischen Befunde und die Lungenfunktionswerte zu verbessern. Dabei wurden initial hohe Dosen von Kortikoiden gegeben, die weit über der Cushing-Schwellendosis lagen, und es wurde der Versuch gemacht, nach Überwinden des bei der stationären Aufnahme akuten Bildes die Dosis unter genauer Überwachung der Vitalkapazität langsam zu reduzieren. Wurde unter dieser Therapie der Normbereich der Vitalkapazität nicht erreicht, erfolgte eine Kombinationstherapie. In vier Fällen war dies eine Kombination aus einem Kortikosteroid und D-Penicillamin: Beginn mit 150 mg/die für 14 Tage, danach alle 14 Tage Steigerung um 150 mg/die bis zu einer Maximaldosis von 30 mg/kg Körpergewicht. Bei Ansprechen der Therapie erfolgte eine Reduktion auf die Hälfte bis zu einem Drittel der Maximaldosis, d.h. 15-18 mg/kg Körpergewicht. In einem Fall (Nr.1) wurde eine Kombination aus einem Kortikosteroid und dem Immunsuppressivum Azathioprin eingesetzt. Das Azathioprin war hier auch aufgrund der Grunderkrankung einer rheumatoiden Arthritis indiziert. Es wurde in einer Dosierung von 1,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Bei zwei Patienten (Fälle 3 und 5) mußte wegen des Auftretens von DNS-Antikörpern bzw. antimitochondrialer Antikörper und einer Proteinurie die Kombination Kortikosteroid/D-Penicillamin abgesetzt werden. Einmal wurde daraufhin die Kombination Kortikosteroid/Azathioprin eingesetzt und beim zweiten Patienten erneut der Versuch mit einer Kortikosteroidmonotherapie unternommen.

Insgesamt zeigten sich bei den erwähnten Patienten folgende Therapieergebnisse: Bei drei Patienten kammen allein Kortikosteroide zum Einsatz, wobei in einem Fall der Normbereich der Vitalkapazität nahezu, in dem anderen Fall der Normbereich erreicht und in beiden Fällen körperliches Wohlbefinden der Patienten erzielt werden konnte. Bei dem dritten Kind sprachen Kortikoide überhaupt nicht an, und der Zustand der Patientin verschlechterte sich bis zum letalen Ausgang der Krankheit kontinuierlich.(Fall 4). Bei drei Patienten, bei denen zunächst eine Kortikosteroidmonotherapie begonnen und später auf eine Kombinationsbehandlung übergegangen wurde, bewirkten die Kortikoide in den ersten Wochen eine deutliche Steigerung der Vitalkapazitätswerte, die aber nicht die untere Sollwertgrenze überschritten. Hier konnte schließlich durch den Einsatz einer Medikamentenkombination (Kortikosteroid/D-Penicillamin bzw. Kortikosteroid/Azathioprin) ein weiterer Anstieg der Vitalkapazitätswerte (bei einem Patienten bis in den Normbereich - Fall 5) erreicht werden. Durch die Kortikoidmonotherapie, die nach dem Absetzen der Kombination Kortikoid/D-Penicillamin wegen eines Pseudo-Lupus-Syndroms versucht wurde, war es immerhin möglich, den einmal erreichten Wert der Vitalkapazität zu halten und damit ein gutes körperliches Befinden des Patienten zu erzielen (Fall 3). In dem Fall 1, bei dem eine interstitielle Pneumonie durch eine rheumatoide Arthritis kompliziert wurde, ließ weder die Kortikosteroidmonotherapie noch die Kombination aus einem Kortikosteroid und Azathioprin irgendeinen zufriedenstellenden Erfolg erkennen. Die Vitalkapazität blieb relativ konstant erniedrigt. Der Patient, bei dem eine akute pulmonale Hämorrhagie als Komplikation eines systemischen Lupus erythematodes auftrat (Fall 8), stellt insofern eine Besonderheit dar, als hier nach einer hochdosierten Kortikosteroid-Stoß-Therapie sofort die Kombination Kortikosteroid/Azathioprin zum Einsatz kam. Hierdurch konnte zunächst das akute klinische Bild beherrscht und schließlich auch eine serologische Remission von 9 Monaten Dauer erreicht werden.

Aus den gemachten Erfahrungen kann geschlossen werden, daß zunächst ein Therapieversuch mit einer Kortikosteroidmonotherapie durchaus gerechtfertigt ist, da häufig allein durch Kortikosteroide eine subjektive und objektive Besserung des Krankheitsbildes zu erzielen ist. Das Immunsuppressivum Azathioprin und das D-Penicillamin sollten erst dann zum Einsatz kommen, wenn nach Überprüfung klinischer und funktionsanalytischer Daten kein ausreichender Therapieerfolg gesehen werden kann. Beim systemischen Lupus erythematodes dagegen ist die Kombinationsbehandlung Kortikosteroid/Azathioprin der alleinigen Kortikosteroidgabe sicherlich überlegen.

Abgesehen von der Wirksamkeit eines jeden Medikaments oder einer jeden Medikamentenkombination auf die interstitiellen Pneumonien sollte das klinische Bestreben vorrangig auf die frühzeitige Diagnose der vorherrschenden pathologischen Prozesse und damit auf den frühzeitigen Therapiebeginn gerichtet sein. Nur im Frühstadium der Erkrankung sind die erkrankten Lungengebiete noch so gut kapillarisiert, daß der Wirkspiegel des Medikaments durch eine vertretbare Substanzdosis erreicht werden kann, während mit Eintritt der Fibrosierung höhere Dosen anzuwenden sind, die die Nebenwirkungshäufigkeit erhöhen.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, einen Überblick über das Krankheitsbild der interstitillen Pneumonien im Kindesalter zu geben. Anhand von 8 Fällen aus der Universitäts-Kinderklinik-Düsseldorf soll dargestellt werden, daß es sich bei der interstitiellen Pneumonie nicht um ein einheitliches pathogenetisches Geschehen, sondern um ein heterogenes Krankheitsbild handelt, das bei Erkrankungen der Lunge neben dem allergischen Asthma besonders wegen seiner guten Therapierbarkeit im Frühstadium differentialdiagnostisch bedacht werden muß. Therapieversuche im Spätstadium, der Lungenfibrose, verlaufen häufig ohne Erfolg.

Beschrieben werden eine idiopathisch progressive Form mit letalem Ausgang im Säuglingsalter, vier idiopathische interstitielle Pneumonien, eine exogen allergische Alveolitis und zwei interstitielle Pneumonien im Rahmen von systemischen Grunderkrankungen (rheumatoide Arthritis und systemischer Lupus erythematodes).

Besonderes Gewicht in der Frühdiagnose der Erkrankung hat die sorgfältige Anamnese, aus der allein oft schon die richtige Diagnose gestellt werden kann. Die Kranken klagen typischerweise über Dyspnoe und unproduktiven Husten.

Zur Verifizierung der Diagnose ist die histologische Untersuchung vom Lungengeweben wünschenswert und vielfach unerläßlich. Es kommt bei den interstitiellen Pneumonien im interstitiellen Bindegewebe zum Auftreten von Entzündungszellen und bei beginnender Fibrosierung zur Vermehrung von Retikulin- und Kollagenfasern. Die Histologie hilft auch bei der Zuordnung von exogen allergischen Alveolitiden, die durch das Auftreten von epitheloidzelligen Granulomen gekennzeichnet sind.

Laborchemische Untersuchungen stellen hier eine wichtige Ergänzung dar. Im OUCHTERLONY-Test lassen sich Präzipitine gegen bestimmte Antigene (Tier-, Pilzantigene) nachweisen. Eine BSG-Beschleunigung unterscheidet am besten manifest an exogen allergischer Alveolitis Erkrankte von gesunden Exponierten. Zu den labordiagnostischen Verfahren bei den idiopathischen inter-

stitiellen Pneumonien gehören der Nachweis von nicht organspezifischen und organspezifischen autoallergischen Reaktionen. Das Auftreten von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNS läßt einen systemischen Lupus erythematodes wahrscheinlich werden. Antimitochondriale Antikörper sind charakteristisch für das medikamentös induzierte Pseudo-Lupus-Syndrom.

Ein typischer Röntgenbefund der interstitiellen Pneumonien existiert nicht. Es kommen milchglasartige Trübungen sowie noduläre, retikuläre und retikulonoduläre Verschattungen vor. Der wichtigste Befund in der Lungenfunktionsanalyse ist die häufig stark verminderte Vitalkapazität. Sie ist immer wieder ohne großen Aufwand und ohne besondere Belastung für den Patienten zu bestimmen und eignet sich deshalb gut zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung und zur Therapiekontrolle.

Kortikosteroide sind das Basistherapeutikum der interstitiellen Pneumonien. Bei ihnen soll versucht werden, eine initial hohe Dosierung zur Dauertherapie unter die Cushing-Schwellendosis zu reduzieren. Stellt sich unter einer Kortikosteroidmonotherapie nicht der gewünschte Erfolg ein, so sind Kombinationen der Kortikosteroide mit Azathioprin oder D-Penicillamin möglich. Beide Medikamente können aber schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen, so daß engmaschige laborchemische und klinische Kontrollen notwendig sind.

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ANA	Antinukleärer Antikörper
AST	Antistreptolysintiter
BIP	bronchiolitische interstitielle Pneumonie
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CK	Creatinin-Kinase
CRP	C-reaktives Protein
DIP	desquamative interstitielle Pneumonie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
γ-GT	Gamma - Glutamyl - Transpeptidase
GIP	giant cell interstitial pneumonitis (interstitielle Riesenzellpneumonie)
GOT	Glutamat - Oxalacetat - Transaminase
GPT	Glutamat - Pyruvat - Transaminase
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HLA-B27	humanes Lymphozytenantigen B27
ICR	Intercostalraum
IFT	Immunfluoreszenztest
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KBR	Komplement - Bindungs - Reaktion
LDH	Laktat - Dehydrogenase
LE-Zelle	Lupus - erythematodes Zelle
LIP	lymphatische interstitielle Pneumonie
MCV	mittleres corpusculäres Volumen

n.W.	nach Westergren
RAST	Radio - Allergo - Sorbent - Test
RS-Virus	respiratory - syncytial - Virus
TGV	thorakales Gasvolumen
UIP	usual interstitial pneumonitis (klassische interstitielle Pneumonie)
VK	Vitalkapazität

LITERATURVERZEICHNIS

1. ARZT, G.H.: Lungenfunktionsstörungen bei Fibrosen.
Internist 15 (1974) 364.

2. BENSON, M.K., D.T.D. HUGHES: Serial pulmonary function tests in fibrosing alveolitis.
Brit. J. Dis. Chest 66 (1972) 33.

3. CEGLA, U.H.: Die idiopathisch fibrosierende Alveolitis.
Bücherei des Pneumologen, Monographien zur Monatsschrift "Praxis der Pneumologie", Bd.2, Hrsg.R.Griesbach & R.W.Müller, G. Thieme Verlag, Stuttg. 1977.

4. COHEN, J.M., A. MILLER, H. SPIERA: Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis.
Chest 72 (1977) 521.

5. COOMS, R.H.A., P.G.A. GELL: The classification of allergic reactions underlying disease. Clinical Aspects of Immunology.
Blackwell Scientic Publ., Oxford, ed. 2 (1963) 317.

6. DIERKESMANN, R., U.H. CEGLA, J. MEIER-SYDOW, R. KROIDL:
Zur Therapie der diffusen Lungenfibrose (einschließlich Prophylaxe von Entstehung und Progredienz).
Internist 15 (1974) 386.

7. ELLMANN, J., R.E. BELL: Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestation.
Brit. Med. J. 2 (1948) 916.

8. FORSCHBACH, G.: Organische Staublungen.
Internist 15 (1974) 379.

9. GEISLER, L.S., G.W. BACHMANN, J. STROEHMANN, F. VOGEL:
Beitrag zur Pathogenese der allergischen Alveolitis (Vogelhalterlunge).
Pneumologie 150 (1974) 237.

10. HAIN, E., J. ENGEL, H. MORR, P.v. WICHERT: Klinische, radiologische und bioptische Untersuchungsverfahren beim Formenkreis "Alveolitis und Lungenfibrose".
Internist 15 (1974) 353.

11. HALLER, R.de: Exogen-allergische Alveolitis aus der Sicht des Klinikers.
Allergologie, Jahrg.4, 1 (1981) 23.

12. HEARD, B.E.: Pathologie einiger chronisch fibrosierender Lungenerkrankungen (unter besonderer Berücksichtigung klinischer Bezüge).
Internist 15 (1974) 346.

13. HILTON, H.B., J. RENDL-SHORT: Diffuse progressive interstitial fibrosis of the lungs in childhood (Hamman-Rich Syndrome).
Arch. Dis. Child. 36 (1961) 102.

14. IVEMARK, B.J., C.G. HALLGREN: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis (Hamman-Rich Syndrome) in infancy.
Acta paediatrica 51 (1962) 97.

15. KAPANCI, Y., E. JACOT-DES-COMBES: Die Pathologie der allergischen Alveolitiden.
Allergologie, Jahrg.4, 1 (1981) 2.

16. KROIDL, R.F., M. AMTHOR, W. WAGEMANN, J. MEIER- SYDOW, CL. THIEL, H. KRONENBERGER: Die Lungenfibrosen.
Rhein. Ärztebl. 31 (1977) 746.

17. LIEBOW, A.A., A.E. SMITH: New concepts and entities in pulmonary disease. The Lung. Hrsg. A.A. Liebow.
Williams & Wilkons, Baltimore (1963).

18. LIVINGSTONE, J.L., J.G. LEWIS, L. REID, K.E. JEFFERSEN: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis.
Q. J. Med. 33, 71 (1964).

19. MEIER-SYDOW, J., L. BEHNKEN, G. BELZER, H. BEST, U. CEGLA, R. DIERKESMANN, E. HÜGEL, H.P. LANGE, W. MONDORF, P. RÖTTGER, W. SCHMIDT, K.H. SCHNABEL, I. WESSLING: Vergleichende klinische, röntgenologische, bioptische, funktionsanalytische und serologische Befunde bei idiopathischer Lungenfibrose.
Pneumologie 145 (1971) 254.

20. MEIER-SYDOW, J., W. SCHMIDT, K.H. SCHNABEL, W. BECK, H. BEST, U.H. CEGLA, R. DIERKESMANN, E. HÜGEL, J. WESSLING: Die immunsuppressive Therapie von Lungenkrankheiten.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970) 107.

21. MEURET, G., R. FUETER, F. GLOOR: Early stage of fulminant idiopathic pulmonary fibroses cured by intensive combination therapy using Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone.
Respiration 36 (1978) 228.

22. MIDWINTER, R.E., J. APLEY, D. BURMAN: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis with recovery.
Arch. Dis. Child. 41 (1966) 295.

23. MITRENGA, D., K. SCHUMACHER: Klinik der Kollagenosen.
Rhein. Ärztebl. 31 (1977) 826.

24. MORR, H., E. HAIN, P.v. WICHERT: Praecipitierende spezifische Antikörper in der Diagnostik allergischer Lungenerkrankungen.
Pneumologie 150 (1974) 245.

25. MORR, H., P.v. WICHERT: Laboruntersuchungen bei Alveolitiden und Lungenfibrosen (unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Methoden).
Internist 15 (1974)361.

26. NOLTE, D.: Das Krankheitsbild der exogen-allergischen Alveolitis.
Med. Welt, 27 (1976) 739.

27. OUCHTERLONY, Ö.: Antigen-Antibody Reactions in Gels.
Acta Path. Microbiol. Scand. 32 (1953) 231.

28. PREISS, H., D. REINWEIN, TH. STOLZE: Die Symptomatik der progressiven interstitiellen Lungenfibrose. (Hamman-Rich Syndrom).
Arch. Klin. Med. 216 (1969) 427.

29. SCADDING, J.G.: Diffuse pulmonary alveolar fibrosis.
Thorax 29 (1974) 271.

30. SCADDING, J.G.: Fibrosing alveolitis.
Brit. Med. J. 2 (1964)686.

31. SCADDING, J.G., K.F.W. HINSON: Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosing of the lungs) Correlation of histology and biopsy with prognosis.
Thorax 22 (1967) 291.

32. SCHUFF-WERNER, P., P.A. BERG: Immunreaktionen beim Pseudo-Lupus-Syndrom.
Klin. Wschr. 58 (1980) 935.

33. SCHULZ, G.: Die Behandlung diffuser Lungenfibrosen mit D-Penicillamin.
Z. Ges. Inn. Med., Jahrg. 33, 21 (1978) 784.

34. SENNEKAMP, J., G. HILDENBRAND, M. BEGEMANN, P. LAU, W. SCHMIDTMANN: Erhöhte Immunglobulin-G-Spiegel und Hypergammaglobulinämie bei Vogelstaub-exponierten Personen. Med. Welt 31 (1980) 850.

35. WAHN, V., K. GÖBEL, W. EBELL, H. JÜRGENS: Therapie der akuten pulmonalen Hämorrhagie bei systemischem Lupus erythematodes. Münchn. Med. Wschr. 122 (1980) 428.

36. WEESE, W.C., B.W. LEVINE, H. KAZEMI: Interstitial lung disease resistant to corticosteroid therapy. Chest 67 (1975) 57.

37. WEINGÄRTNER, L.: Diffuse interstitielle progressive Lungenfibrose im Kindesalter. Dtsch. Med. Wschr. 12 (1965) 511.

38. WINTERBAUER, R.H., S.P. HAMMAR, K.O. HALLMAN, J.E. HAYS, E.P. NEELEY, E.H. MORGAN, J.D. ALLEN, K.D. MOORES, W. BUSH, J.H. WALKER: Diffuse interstitial pneumonitis. Amer. J. Med. 65 (1978) 661.

39. WICHERT, P.v.: Allergische und fibrosierende Alveolitiden und Lungenfibrosen. Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 341.

40. WICHERT, P.v., E. HAIN: Alveolitiden und Lungenfibrosen - Versuch einer Synopsis. Internist 15 (1974) 370.

D A N K S A G U N G E N

Herrn Prof. Dr. G.A. von Harnack danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seiner Klinik.

==========

Herrn Prof. Dr. E.A. Stemmann danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung und die Anregungen beim Schreiben des Manuskriptes.

==========

L E B E N S L A U F

Geboren	: am 4. August 1956 in Dorsten
Eltern	: Maria Hülsbrink, geb. Ewald, Hausfrau Dr. med. Heinrich Hülsbrink, Arzt für Allgemeinmedizin
Schulbildung	: von 1963 bis 1966 Besuch der Johann-Walling Volksschule in Borken von 1966 bis 1975 Besuch des Gymnasium Remigianum in Borken mit dem Abschluß der Allgemeinen Hochschulreife
Studium	: im Wintersemester 1975/76 Studium der Chemie an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster vom Sommersemester 1976 bis zum Sommersemester 1979 Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg vom Wintersemester 1979/80 bis zum Wintersemester 1982/83 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf im Oktober 1982 Staatsexamen der Medizin
Tätigkeit nach dem Studium	: seit November 1982 Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des St. Marien-Hospitals Borken

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353